Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Weichardt

GESUNDHEITSSCHÄDEN DURCH POLYURETHANE AUS ARBEITSMEDIZINISCHER SICHT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ingrid Fink
aus Reutlingen

1979

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Weichardt

GESUNDHEITSSCHÄDEN DURCH POLYURETHANE AUS ARBEITSMEDIZINISCHER SICHT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ingrid Fink
aus Reutlingen

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Haselmann

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Weichardt

MEINEN ELTERN

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Weichardt für die Überlassung des Themas und für viele wertvolle Anregungen und Ratschläge.

Herrn Dr. H. Konietzko danke ich für seine freundliche Hilfe.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung und Aufgabenstellung	4
2.	Geschichtliche Entwicklung	6
3.	Chemie	7
4.	Physikalische Eigenschaften	10
4.1.	Isocyanate (Desmodure)	10
4.1.1.	Eigenschaften von TDI	10
4.1.2.	Eigenschaften von MDI	11
4.1.3.	Eigenschaften von NDI	12
4.1.4.	Eigenschaften von HDI	12
4.1.5.	Eigenschaften von TMTI	13
4.2.	Polyole (Desmophene)	16
4.3.	Polyurethane (Polymere)	17
5.	Verwendungsmöglichkeiten für Polyurethane	19
6.	Bestimmung der Isocyanat - Luftkonzentration	20
6.1.	Geruchsschwelle	20
6.2.	Methode nach Marcali	21
6.3.	Methode nach Ranta	21
6.4.	Methode nach Robinson	22
6.5.	Methode nach Ehrlicher und Pilz	22
6.6.	Teströhrchen	22
7.	Toxische Eigenschaften der Monomeren	23
7.1.	Isocyanate	23
7.1.1.	TDI	23
7.1.1.1.	Metabolismus	23
7.1.1.2.	Tierversuche	24
7.1.1.2.1.	Inhalation/Trachealinjektion von TDI	24
7.1.1.2.2.	Orale Toxizität	29
7.1.1.2.3.	Hauttoxizität	29
7.1.1.2.4.	Toxische Schädigung des Auges	29
7.1.1.3.	Versuche am Menschen	30
7.1.1.4.	Epidemiologie	36

Seite

7.1.1.5. Kasuistik 49
7.1.2. MDI 59
7.1.2.1. Tierversuche 59
7.1.2.2. Versuche am Menschen 60
7.1.2.3. Epidemiologie 61
7.1.2.4. Kasuistik 61
7.1.3. NDI 63
7.1.3.1. Tierversuche 63
7.1.3.2. Kasuistik 63
7.1.4. TMTI 64
7.2. Polyole 65
7.2.1. Polyätheralkohole 65
7.2.2. Polyesteralkohole 65
7.3. Addukte 66
7.3.1. Katalysatoren 66
7.3.2. Kettenverlängerer 67
7.3.3. Treibmittel 67
7.3.4. Stabilisatoren 68
7.3.5. Flammhemmende Stoffe 68
7.3.6. Lösungsmittel 69
8. Präventivmaßnahmen bei der Verarbeitung der Monomeren 70
8.1. Veränderte Monomeren 70
8.2. Arbeiterauswahl 70
8.3. Betriebliche Schutzmaßnahmen 71
8.4. Kennzeichnung der Komponenten 73
9. Toxische Eigenschaften der Polymeren .. 74
9.1. Sensibilisierende Wirkung 74
9.2. Gefahren bei der Weiterverarbeitung ... 75
9.3. Gefahren bei der Weiterverwendung 76
9.4. Gefahren bei Polyurethanbränden 77
9.4.1. Selbstentzündung 77
9.4.2. Brandversuche 78
9.4.3. Tierversuche 79

Seite

9.4.4.	Kasuistik	81
9.5.	Implantation im Tierversuch	81
9.5.1.	Metabolismus	82
9.5.2.	Entzündung und Karzinogenese	82
10.	Therapie	87
10.1.	Schädigung des Auges	87
10.2.	Schädigung der Atmungsorgane	87
10.3.	Schädigung der Haut	88
10.4.	Schädigung des Magen - Darm - Traktes ...	88
11.	Diskussion	89
12.	Zusammenfassung	96
13.	Literaturverzeichnis	98

1. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Als Polyurethane bezeichnet man Kunststoffe, die aus Isocyanaten und Polyolen hergestellt werden. Sie haben in der Weltkunststoffproduktion eine Spitzenstellung eingenommen. Der Grund dafür ist, daß es wohl kaum ein Anwendungsgebiet für Kunststoffe gibt, für das Polyurethane nicht geeignet wären. Ihre unkomplizierte und vielfältige Herstellung unter Verwendung einfach zu gewinnender Ausgangsmaterialien festigt diese Stellung.

Zur Zeit arbeiten zwischen 100 000 und 200 000 Personen allein in Westeuropa und den Vereinigten Staaten in der Polyurethan - Produktion. Die Zahl der mit der Isocyanat - Herstellung Beschäftigten liegt etwa bei 10 000 (135).

Doch schon kurz nachdem man während des 2. Weltkrieges mit ihrer Produktion begann, traten vereinzelt Gesundheitsschäden auf, als deren Verursacher man die Isocyanate erkannte.

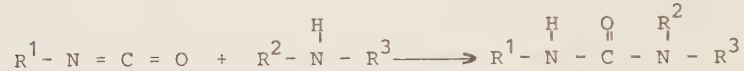
Mit der Zunahme der Polyurethan - Produktion stieg auch die Zahl der Erkrankten. Die meisten Fälle traten in der Zeit zwischen 1950 und 1960 auf. Von vielen Arbeitsmedizinern und Toxikologen wurden daraufhin Studien unternommen, um die Gefährlichkeit dieser Isocyanate zu quantifizieren. Als deren Folge wurde der MAK - Wert immer weiter herabgesetzt. Im westlichen Europa und den USA betrug er bis 1961 0,1 ppm = 0,7 mg/m^3. Danach wurde er auf 0,02 ppm = 0,14 mg/m^3 gesenkt, wobei dieser Wert nicht als Durchschnittswert eines 8 - Stunden - Tages, sondern als absolut oberste Grenze aufgefaßt werden muß. Nachdem auch bei diesen Konzentrationen eine irritative Wirkung nicht auszuschließen ist, wird heute von den Vereinigten Staaten der MAK - Wert von 0,02 ppm als 20 - Minuten - Kurzzeitwert bei einem 8 - Stunden - Durchschnittswert von 0,005 ppm vorgeschlagen (120).

A u f g a b e der vorliegenden Arbeit war es, anhand von 208 Originalarbeiten die Erkenntnisse über die Monomeren und Polymeren zusammenzufassen, die Entwicklung der Forschungsschwerpunkte aufzuzeigen und die optimalen Arbeitsplatzverhältnisse aus arbeitsmedizinischer Sicht zu beschreiben.

2. GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG

Wurtz entdeckte als erster 1848 die Grundlagen des Polyadditionsverfahrens. Er stellte fest, daß sich Monoisocyanate unter Verschiebung des Wasserstoffatoms einer Hydroxyl - oder Aminogruppe an diese Gruppen addieren.
Beispiel :

oder



In der aromatischen Reihe wurde dieser Versuch 1849 von Hoffmann bestätigt.

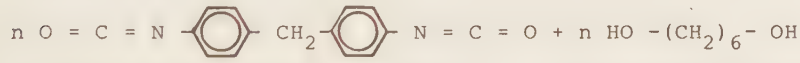
Diese Reaktion wurde 1937 von Bayer und seinen Mitarbeitern abgewandelt und als Polyurethan - Verfahren oder Diisocyanat - Polyadditionsverfahren zur Herstellung von Kunststoffen verschiedenster Gestalt weiterentwickelt.

Seit 1950 werden Polyurethane industriell hergestellt und verwendet. Der Aufschwung ging von den Vereinigten Staaten aus (9,11,55).

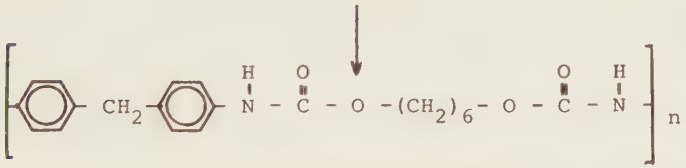
3. CHEMIE

Polyurethane entstehen grundsätzlich aus einer Reaktion von Isocyanaten (Desmoduren) mit Polyalkoholen, -estern oder -äthern (Desmophenen).

Der wesentliche Unterschied zu den üblichen Polymerisationsverfahren besteht bei der Polyaddition darin, daß die Molekülverknüpfung nicht über den Kohlenstoff, sondern über die Heteroatome Stickstoff und Wasserstoff stattfindet. Glykole und andere zweiwertige Alkohole reagieren mit Diisocyanaten zu linearen Makromolekülen, die schmelzbar sind :

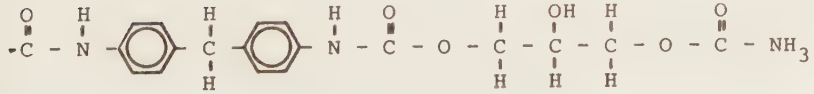


4,4'- Diphenylmethan-diisocyanat Hexamethylenglykol

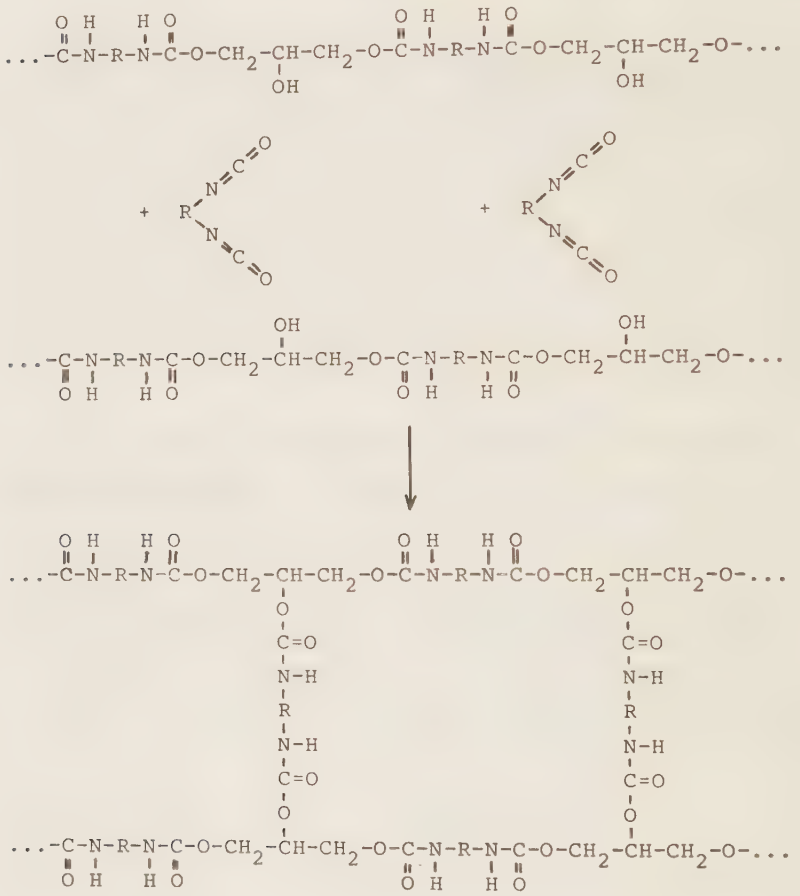


Nimmt man drei- oder höherwertige Alkohole, erhält man vernetzte, unschmelzbare Kunststoffe :

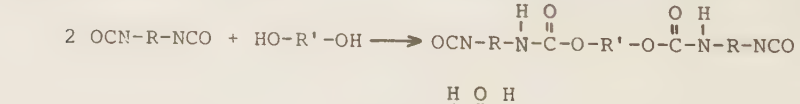
4,4'- Diphenylmethan-diisocyanat Glyzerin



oder, die Diphenylmethangruppe mit "R" bezeichnet :



Bei der Herstellung von Schaumstoffen läuft die Reaktion in zwei Teilschritten ab :



Das entstehende CO_2 verursacht die blasige Struktur (9,55, 101,103).

Isocyanate können mit allen aktiven Wasserstoffatomen reagieren, also auch mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen, Aminoalkoholen, Amiden, Cyanamiden, Carbonsäuren, Wasser, Schwefelwasserstoff und Sulfhydroxylgruppen (105). Dies ist der Grund für ihre sofortige Reaktion mit biologischen Strukturen, z.B. den freien OH-, SH-, COOH- und NH_2- Gruppen der Aminosäuren.

Aromatische Isocyanate sind reaktionsfreudiger als aliphatische gleichen Molekulargewichts.

Mit Cyanwasserstoff und Cyansäure kann man Isocyanate weder chemisch noch in ihren toxischen Wirkungen gleichsetzen (86).

Hergestellt werden die Isocyanate durch Phosgenierung von primären Diaminen. Die Gesundheitsgefährdung liegt aber weniger im Bereich der Rohstoffherstellung, bei der sehr wenige Arbeitskräfte beschäftigt sind, und die vorwiegend automatisiert ist, als vielmehr in der Weiterverarbeitung zu Polyurethanen (33,102).

4. PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN

4.1. ISOCYANATE (DESMODURE)

Während die chemischen Eigenschaften kaum Unterschiede zwischen den verschiedenen Isocyanaten erkennen lassen, sind die physikalischen Eigenschaften charakteristisch für jedes Isocyanat.

4.1.1. EIGENSCHAFTEN VON TDI

Das technisch wichtigste Diisocyanat ist das TDI (Toluylen - Diisocyanat). Es liegt meistens als Gemisch des 2,4 - Isomeren mit dem 2,6 - Isomeren vor (11).

TDI hat ein Molekulargewicht von 174, sein Dampfdruck verhält sich folgendermaßen :

10°C ⟶ 0,02 mm Hg,	93°C ⟶ 1,9 mm Hg,
25°C ⟶ 0,05 mm Hg,	121°C ⟶ 10 mm Hg,
37°C ⟶ 0,1 mm Hg,	150°C ⟶ 36 mm Hg
66°C ⟶ 0,43 mm Hg,	(13).

Der Siedepunkt wird bei etwa 247°C erreicht. Es liegt als wasserhelle Flüssigkeit mit scharfem, stechendem Geruch vor; seine Dämpfe gehören in die Reihe der Reizgase. Sein MAK - Wert beträgt in der BRD 0,02 ppm.

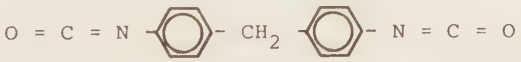
Um den Dampfdruck und damit die toxischen Folgen zu verringern, entwickelte man Desmodure mit nur noch geringem Anteil von freiem TDI. So ist beispielsweise das Desmodur TH ein Kondensationsprodukt aus TDI und einem Polyalkohol, bei dem 10 % freies TDI vorliegen (33,45).

Die günstigen Arbeitsbedingungen bei Verwendung derartiger Präpolymeren wurden mittels Streich- und Rohrversuchen demonstriert (46) : Drei verschiedene TDI enthaltende Präpolymeren wurden als Lacke verstrichen, wobei die Luftkonzentration an TDI gemessen wurde. Am günstigsten war das Ergebnis des Lackes, der am wenigsten freies TDI enthielt. Die Menge des austretenden Isocyanats ist dazu noch abhängig von der Flüchtigkeit des Lösungsmittels und der räumlichen Lage der angestrichenen Teile.

Reaktionspartner des TDI zur Präpolymerbildung sind vor allem Phenole, Phenylmethylpyrazolon, Diphenylamin, Oxime, Caprolactam, Malonester, Acetessigester, Acetylaceton und andere. Beim Erhitzen werden diese Stoffe wieder abgespalten (9).

4.1.2. EIGENSCHAFTEN VON MDI

Das 4,4'- Diphenylmethan - diisocyanat (Syn. Methylendi - 4 - phenylisocyanat) oder MDI ist ein weiteres wichtiges Diisocyanat. Es wird industriell aus Anilin und Formaldehyd über Kondensation und Phosgenisierung hergestellt und hat folgende Strukturformel :



MDI ist eine feste, weiße bis gelbliche Substanz. Sein Molekulargewicht beträgt 250, Schmelzpunkt und Siedepunkt liegen bei etwa 38°C bzw. 200°C. Sein Dampfdruck ist niedriger als der von TDI, nämlich

bei	10°C	0,00006 mm Hg,	93°C	0,0075	mm Hg,
	37°C	0,00031 mm Hg,	121°C	0,039	mm Hg,
	60°C	0,0016 mm Hg,	150°C	0,19	mm Hg.

Es ist also weniger schädlich als TDI, aber auch durch MDI treten Krankheitssymptome auf.

Der MAK - Wert von MDI liegt ebenfalls bei 0,02 ppm.

Jährlich werden von Westeuropa und den USA 600 000 t TDI und MDI produziert.

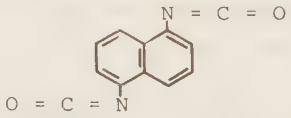
Unter roh - MDI versteht man das aromatische, etwa 3 - funktionale Polymethylen - polyphenylisocyanat, auch PAPI bezeichnet. Es besteht aus 50 % MDI und 50 % MDI - Polymeren. Hier handelt es sich um eine braunschwarze Flüssigkeit mit einem Molekulargewicht von 380 bis 400, einem Siedepunkt von 200°C und folgendem Dampfdruck :

10°C ⟶ 0,000024 mm Hg,	93°C ⟶ 0,0053 mm Hg,
37°C ⟶ 0,00016 mm Hg,	127°C ⟶ 0,026 mm Hg,
60°C ⟶ 0,0009 mm Hg,	150°C ⟶ 0,13 mm Hg

(11,13,35).

4.1.3. EIGENSCHAFTEN VON NDI

NDI (Naphthylen - 1,5 - diisocyanat) ist eine hochreaktive, weißliche Substanz folgender Struktur :



Es reagiert bereits mit dem Wasserdampf der Luft. Bei 167°C hat es einen Dampfdruck von 5 mm Hg, sein Siedepunkt liegt bei 183°C. Vorzugsweise wird es für hochwertige Elastomere verwendet (11,13).

4.1.4. EIGENSCHAFTEN VON HDI

Nur noch als Voraddukt, nicht mehr in reiner Form wird das HDI (Hexamethylen - 1,6 - diisocyanat) verwendet, da es extrem toxisch ist. Es handelt sich hier um ein aliphati-

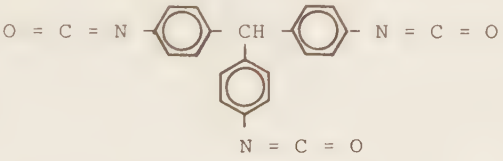
sches Diisocyanat folgender Struktur :

$$O = C = N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N = C = O$$

Es liegt als farblose Flüssigkeit mit sehr hohem Dampfdruck (bei 25°C 0,01 mm Hg) vor und siedet bei 110°C. Es reagiert langsamer als die aromatischen Isocyanate, ergibt jedoch stabilere Produkte und geht weniger Nebenreaktionen ein (11,13).

4.1.5. EIGENSCHAFTEN VON TMTI

Als trifunktionales Isocyanat in reiner Form sei noch das TMTI (Triphenylmethan - triisocyanat) erwähnt, das ebenfalls in technischen Mengen hergestellt wird :



Es ist fest, wird in Lösung, beispielsweise in Methylenchlorid, verarbeitet und ist hauptsächlich in der Gummi - und Klebstoffindustrie von Bedeutung (11).

Die Reaktionsfähigkeit der Isocyanate nimmt in folgender Reihenfolge ab : NDI, TDI, HDI, MDI (9).

Tabelle I : Handelsnamen der wichtigsten Isocyanate (99)

TDI	Desmodur T; Tolonate T 80; Suprasec C; Mondur TDS; Mondur TDL; Mondur TD 80; Nacconate 65; Nacconate 80; Nacconate 100; Hylene T; Hylene TM; Cyanofix MT.
MDI	Desmodur M; Desmodur 44; Isonate 125 ME; Isonate 143 L; Suprasec DPM; Mondur MR; Nacconate 300; Hylene M; Hylene M 50; Cyanofix DPM; Multrathane M.
PAPI	Millionat MR.
NDI	Desmodur 15.
HDI	Desmodur H; Desmodur O (polymerisiert).
TMTI	Desmodur R.

Tabelle II : Verwendung der einzelnen Isocyanate

TDI	⟶	Hartschaum, Lacke, Farben
MDI	⟶	Weichschaum, Elastomere
roh - MDI	⟶	Hartschaum, Gießharze
NDI	⟶	Elastomere
IPDI	⟶	Lacke, Farben

4.2. POLYOLE (DESMOPHENE)

Desmophene sind die Reaktionspartner der Isocyanate bei der Herstellung von Polyurethanen. Es handelt sich um Stoffe mit aktiven Hydrogenatomen, vor allem um Alkohole und Amine. Je nach Wahl des Desmophens erhält man hochelastische bis sehr harte Endprodukte.

Zu den Desmophenen gehören einerseits Polyester aus Adipinsäure, Phthalsäure, Triole (z.B. Glyzerin, Hexantriol, Trimethylolpropan) und Butylenglykol, die sich durch einen größeren oder geringeren Gehalt an freien OH - Gruppen unterscheiden. Dieser Gruppe der Polyesteralkohole stehen die Polyätheralkohole gegenüber. Sie bestehen meist aus Äthylenoxyd - und Propylenoxyd - Segmenten; aber auch Tetrahydrofuran wird zur Herstellung von Polyätheralkoholen verwendet.

Die physikalischen Daten sind für die einzelnen Desmophene sehr unterschiedlich.

Die am häufigsten verwendeten Polyätheralkohole haben ein Molekulargewicht von 300 bis 3000, zwischen 50 und 500 freie OH - Gruppen, ihr pH liegt zwischen 6,5 und 10,5, ihr Wassergehalt unter 0,2 %. Ihre Dichte bei 25°C beträgt etwa 1,1 g/cm^3, der Flammpunkt ist bei 170°C bis 255°C erreicht.

Für die wichtigsten Polyesteralkohole gelten ähnliche Werte. Ihr Molekulargewicht liegt zwischen 500 und 3000 bei einer OH - Zahl von 40 bis 400. Ihr Wassergehalt ist kleiner als 0,15 %, ihre Dichte bei 20°C zwischen 1,1 und 1,3 g/cm^3. Sie brennen bei 100 bis 300°C. Ihre Beschaffenheit ist flüssig bis hochviskös, je nachdem, ob ihre Struktur linear oder stark verzweigt ist (11,39).

Die Desmophenreaktivität nimmt in folgender Reihenfolge ab : primäre NH_2- Gruppe, Wasser, Alkohol, Carbonsäure, Harnstoffgruppierung, Phenole, aktive Methylengruppe.

4.3. POLYURETHANE (POLYMERE)

Polyurethane kann man nicht mit Urethanen (Äthylcarbamat) gleichsetzen. Keines geht aus dem anderen hervor. Polyurethane besitzen nur an der Verbindungsstelle zwischen Desmodur und Desmophen eine Urethangruppierung, die ihnen ihren Namen gab. In der englischsprachigen Literatur werden häufig die beiden Begriffe "Urethane" und "Polyurethane" beliebig eingesetzt, was zu Verwechslungen führen kann.

Das Entstehen von Lungentumoren nach Urethan (Äthylcarbamat) kann also nicht auf Polyurethane übertragen werden; entsprechende Untersuchungen sind aber angezeigt (202).

Die Eigenschaften der Polyurethane werden durch die verarbeiteten Monomeren bestimmt. Polyesteralkohole verschieben sie gegenüber Polyätheralkoholen in Richtung auf bessere Wetterfestigkeit, höhere Temperaturbeständigkeit und größere Härte bei abnehmender Elastizität. Der Vorteil der Polyurethane auf Polyätheralkohol - Basis liegt in der höheren Hydrolysebeständigkeit (11).

Je nach Verwending von di- oder polyfunktionalen Isocyanaten und Alkoholen erhält man lineare oder dreidimensionale Kunststoffe. Die dadurch gegebenen Variationsmöglichkeiten werden noch vermehrt durch den Einsatz von Treibmitteln, Katalysatoren, Stabilisatoren und anderen Addukten.

Polyurethane zeichnen sich gegenüber anderen Kunststoffen und auch gegenüber Naturprodukten durch hohe Hydrolysebeständigkeit, geringe Wasseraufnahme und dadurch bedingter Konstanz der elektrischen Eigenschaften, Härte, Biegefestigkeit, Dimensionsbeständigkeit und Resistenz gegenüber vielen chemischen Agentien aus.

Polyurethan - Schaumstoffe besitzen zusätzlich noch isolierende Eigenschaften. Sie sind formbeständig zwischen

-40°C und 100°C. Diese Qualitäten sind allerdings abhängig von der Größe der Poren und der Art ihrer Anordnung, wobei großporige, offenzellige Systeme weniger beständig sind (142).

Polyurethan - Elastomere sind lineare, schwach vernetzte Makromoleküle und zeichnen sich durch ihre hohe reversible Dehnbarkeit aus. Mit verschiedenen Rezepturen kann eine beliebige Härtevariation eingestellt werden. Auch sie sind verschleißfest und beständig gegen aggressive Medien. Diese Elastomere werden auch als "Vulkollan" bezeichnet. Die bevorzugten Isocyanate hierbei sind MDI und NDI.

Einen großen Nachteil haben die Polyurethane : Sie zerfallen bei Temperaturen über 220°C zum Teil wieder in ihre Ausgangsprodukte (9).

5. VERWENDUNGSMÖGLICHKEITEN FÜR POLYURETHANE

Polyurethane finden, entsprechend der großen Variationsbreite ihrer Qualitäten, in den verschiedensten Bereichen Anwendung.

Die flexiblen Schäume werden vor allem in der Möbelbranche und der Autoindustrie weiterverarbeitet. In den USA sind diese Industriezweige Abnehmer von 70 % der gesamten Schaumproduktion, die sich von 1961 bis 1966 mehr als verdoppelt hat (19).

Feste Schäume benötigt man zur Isolierung von Kühlwagen, Schiffen und chemischen Anlagen und, als Platten vorgeformt, zur Kühlschrank- und Gefriertruhenisolierung (42). Das Beschäumen von Förderbändern in Minen wird zur Erzielung eines größeren Schutzes gegen Feuer durchgeführt. Auch zwei Fälle einer Bergung gesunkener Schiffe mittels Hartschaum sind in der Literatur erwähnt. Das Prinzip : Wasser wird durch den Schaum verdrängt. Durch dessen geringeres spezifisches Gewicht wird das Schiff gehoben (101,111). Auf derselben Überlegung beruht das Unsinkbarmachen von Schiffsbrückenpontons, z.B. mit Moltopren (50).

Lineare Polyurethane kommen als Bänder, Borsten, Stränge oder Fasern (Perlon U) auf den Markt. Sie können zu Kabelisolierungen, Treibriemen, Fischereigeräten, säurefesten Filtertüchern, Sieben und Bespannungen weiterverarbeitet werden (9).

Vernetzte Polyurethane findet man in Farben, Lacken und Pressmassen. Als Lack bilden sie einen unlösbaren, unschmelzbaren Überzug von unterschiedlicher Widerstandsfähigkeit, Elastizität und Härte je nach Verwendung von überwiegend aliphatischen oder aromatischen Komponenten.

6. BESTIMMUNG DER ISOCYANAT - LUFTKONZENTRATION

Es sind viele Methoden entwickelt worden, um bereits minimale Konzentrationen von Isocyanaten in der Luft nachweisen zu können. Die folgenden beschriebenen Methoden sind die in der Literatur besonders häufig durchgeführten.

6.1. GERUCHSSCHWELLE

Die Geruchsschwelle für Isocyanate liegt wesentlich höher als der erlaubte MAK - Wert. Strayer (167) stellte bei einem Test mit 24 Personen fest, daß die erste minimale Geruchswahrnehmung bei 0,4 ppm erfolgte, deutlich war sie erst bei 0,8 ppm. Diese Konzentration führte aber bei vielen Testpersonen bereits zu einer Reizung von Augen und Nase.

Ehrlicher (33) ermittelte in einem Eigenversuch die Geruchsschwelle für TDI, sie lag bei etwa 0,2 ppm. Reizerscheinungen traten bei 0,3 ppm auf.

Bei Henschler (66) ist die Schwelle noch niedriger. Alle 6 Versuchspersonen, die verschiedenen Konzentrationen von TDI täglich 30 Minuten ausgesetzt wurden, konnten Konzentrationen von 0,05 ppm riechen. Der Geruch war nach 4 bis 9 Minuten aber nicht mehr wahrnehmbar, dafür traten Prikkeln in den Augen und Stechen in der Nase mit Sekretion auf.

Bei einem in der Sowjetunion durchgeführten Versuch (22) wurden 13 verschiedene Konzentrationen von TDI überprüft, insgesamt wurden 399 Bestimmungen durchgeführt. Für normal empfindliche Personen lag die minimale erkennbare Konzentration bei etwa 0,03 ppm und die maximale nicht erkennbare Konzentration bei 0,02 ppm.

Auch wenn die von den verschiedenen Autoren ermittelten

Geruchsschwellen unterschiedlich hoch sind, läßt sich doch sagen, daß der Geruch keine Möglichkeit ist, die sichere Arbeitsplatzkonzentration zu kontrollieren.

6.2. METHODE NACH MARCALI

Um Isocyanate im Bereich des MAK - Wertes bestimmen zu können, mußten sehr empfindliche Methoden und Geräte entwickelt werden. Die am häufigsten angewandte Methode ist die nach Marcali (108) zur Bestimmung von TDI. Hier wird eine Luftprobe 10 bis 15 Minuten lang durch eine absorbierende Hydrochloracetessigsäure geleitet, wobei das TDI am Amin hydrolysiert wird. Es folgt die Diazotiation des Amins, danach das Koppeln an Naphthylenmethylendiamin. Hierbei entsteht eine rötliche Farbe, deren Intensität photometrisch bestimmt wird.

Dieses Verfahren eignet sich gut zur Bestimmung sowohl hoher als auch niedriger Konzentrationen und ist sehr empfindlich, viermal empfindlicher als das von Ranta entwickelte.

6.3. METHODE NACH RANTA

Bei der Methode nach Ranta (163) sprudelt eine Luftprobe durch eine Lösung aus wässrigem Sodiumnitrit und Äthylen - Glykol - Monoäthyläther, dessen Konstanz schwierig zu erhalten ist, wodurch Ungenauigkeiten auftreten können. Bei Vorhandensein von TDI entwickelt sich eine gelborange Färbung, deren Intensität wieder im Photometer bestimmt wird.

Dieses Verfahren eignet sich vor allem für langdauernde Untersuchungen.

6.4. METHODE NACH ROBINSON

Die oben beschriebenen Verfahren liefern nur bei Zimmertemperatur befriedigende Ergebnisse, bei Temperaturen ab 200°C treten Meßfehler auf. Aus diesem Grund wurde von Robinson (152) eine neue Methode für die Bestimmung von TDI - Dämpfen entwickelt, das Dimethylaminobenzaldehyd - Verfahren. Eine Luftprobe durchströmt dabei eine Essigsäurelösung, der noch Dimethylaminobenzaldehyd zugefügt wird. Auch hier wird die TDI - Konzentration photometrisch bestimmt.

6.5. METHODE NACH EHRLICHER UND PILZ

Das von Ehrlicher und Pilz (37) beschriebene Verfahren setzt den Gebrauch von aromatischen Isocyanaten voraus. Eine definierte Luftmenge wird durch ein Gemisch von Dimethylformamid und 1n HCl geleitet, wobei die Isocyanate absorbiert werden. In saurer Lösung erfolgt dann die Verseifung zu den entsprechenden Aminen, ihre Diazotierung und Kupplung mit Naphthylenäthylendiamin. Die photometrische Bestimmung kann Konzentrationen bis 0,001 ppm als untere Erfassungsgrenze angeben.

6.6. TESTRÖHRCHEN

Auch zur Bestimmung von Isocyanaten sind Teströhrchen entwickelt worden, die die Luftkonzentration in einem Bereich von 0,02 ppm bis 0,2 ppm durch eine entsprechende Farbe angeben. Eine Querempfindlichkeit zu anderen bei der Polyurethan - Herstellung verwendeten Stoffen, beispielsweise den Aminen, besteht nicht, so daß eine Spezifität garantiert ist (96).

7. TOXISCHE EIGENSCHAFTEN DER MONOMEREN

7.1. ISOCYANATE

Unter den Monomeren bilden die Isocyanate die erste große Gruppe. Ihre Gefährlichkeit wurde schon während des 2. Weltkrieges erkannt. Roubal (153) erinnert sich, daß schon damals Tierversuche und der industrielle Gebrauch ihren intensiven Reizeffekt auf die Konjunktiva, Atemwegsschleimhaut und Haut aufdeckten. Gründliche Untersuchungen dieser Stoffklasse wurden aber erst seit Anfang der 50er - Jahre begonnen.

Die Toxizität der Isocyanate beruht auf ihrer sofortigen Reaktion mit allen aktiven Wasserstoffatomen. Gelangen nun Isocyanat - Moleküle an das Zelleiweiß, beispielsweise im Respirationstrakt, so reagieren sie mit den freien SH-, OH- und NH_2- Gruppen der Aminosäuren. Für die Zelle bedeutet das eine Art histologische Fixierung.

Eine Resorption ist bis jetzt nicht nachgewiesen und wegen der Reaktivität der Isocyanate auch schlecht vorstellbar. So spielt sich der toxische Prozess vor allem an den gut zugänglichen Schleimhäuten der Augen und des Bronchialtraktes und an der Haut ab.

7.1.1. TDI

TDI ist sowohl das industriell als auch das arbeitsmedizinisch interessanteste Isocyanat. Sein hoher Dampfdruck bewirkt die sehr früh einsetzenden Reizerscheinungen.

7.1.1.1. METABOLISMUS

Über den Metabolismus von TDI ist wenig bekannt; wahrscheinlich reagiert TDI viel zu aggressiv mit Proteinen,

um enzymatisch abgebaut werden zu können. Theoretisch wäre der Abbau zu 2-Isocyanato-4-aminotoluol denkbar (13). Dieser Metabolit konnte im Organismus jedoch nicht nachgewiesen werden. Ein anderes mögliches Stoffwechselprodukt wäre Toluylendiamin, das sehr toxisch ist und zum Ikterus führen kann. Auch sein Nachweis ist bis jetzt noch nicht gelungen (201).

7.1.1.2. TIERVERSUCHE

Mit dem Bekanntwerden der Gesundheitsschäden durch TDI begann man schon früh in den 50er - Jahren mit Tierversuchen, um eine wissenschaftliche Grundlage für die Erklärung der Wirkung verschiedener TDI - Konzentrationen zu bekommen und die daraus resultierenden arbeitshygienischen Maßnahmen ergreifen zu können.

7.1.1.2.1. INHALATION / TRACHEALINJEKTION VON TDI

Ein erster Aspekt des Versuchsaufbaus war die Inhalation verschiedener Konzentrationen von TDI.

Eine umfangreiche Studie von Friebel und Lüchtrath (43) stammt aus dem Jahr 1955. In drei Schritten wurde hier die Reaktion des Gewebes auf TDI erforscht. Zunächst wurde Meerschweinchen unverdünntes Desmodur T tracheal injiziert. Die Folge war eine Fixierung der oberflächlichen Zellschichten der Bronchialschleimhaut im Sinne der histologischen Technik, eine Kontraktion der Muskulatur blieb aus, und wegen der kurzen Versuchszeit kam es auch nicht zu Zeichen einer Entzündung oder Nekrose.

Eine weitere Meerschweinchengruppe wurde einem TDI - Aerosol ausgesetzt. Bei ihnen fiel eine eigenartige asthmatoide Atmung auf, deren Ursache durch Broncholytika zu ermitteln versucht wurde. Weil nur zum Teil mit ihnen eine Bes-

serung erzielt werden konnte, ist ein rein bronchospastischer Effekt auszuschließen.

Makroskopisch bestand bei den Tieren ein Lungenemphysem mit Kollapsherden, histologisch herdförmige Fixierungsnekrosen im Bronchialepithel, Granulationsgewebe füllte die Bronchiallichtungen teilweise aus. Es folgten eitrige Bronchitiden, Hyper- und Metaplasie des Bronchialepithels, insgesamt das Bild einer Bronchiolitis obliterans. Eitrige Pneumonien kamen häufig vor, die eine Vermehrung der Histiozyten und Monozyten mit sich brachten. Leber, Nieren und Milz waren deutlich hyperämisch.

In einer dritten Serie wurden Meerschweinchen TDI - Dampf exponiert. Hier traten die üblichen Symptome der allgemeinen Schleimhautreizung auf. Nach mehrmaliger Inhalation fiel wiederum die asthmatoide Atmung auf, die sich zur bleibenden Dyspnoe entwickelte.

Bei der Sektion zeigten alle Tiere Lungenemphyseme mit kollabierten Bezirken. Die anderen Organe blieben unauffällig. Die histologischen Befunde entsprachen im allgemeinen den vorigen, nur handelte es sich um oberflächlichere Defekte, dafür aber auch im Bereich der kleinen Bronchialäste.

Von Zapp (206,207) durchgeführte Inhalationsversuche wurden unter zum Teil extrem hohen TDI - Konzentrationen gemacht. Er stellte dabei fest, daß eine 6-stündige Exposition in 600 ppm für alle Ratten tödlich war, während ein gleichlanger Aufenthalt in 60 ppm überlebt wurde. Die Todesursache war in allen Fällen ein Lungenödem.

6 mal 9 ppm stellten sich für die Hälfte der Ratten als tödlich heraus, Meerschweinchen und Kaninchen überstanden jedoch diese Konzentration trotz Entwicklung einer Bronchitis.

Langdauernde Einwirkung von TDI bis 2 ppm war selten letal, brachte aber Tracheobronchitis, Pneumonie und ein leichtes

Lungenödem mit sich.

Erst in späteren Versuchen mit Meerschweinchen wurde eine leichte Hautsensibilisierung erreicht.

Duncan (31) beschäftigte sich mit den pathologischen Veränderungen und der Mortalität während einer 4-stündigen Inhalation verschiedener Konzentrationen von TDI bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. Die LD_{50} bezog er nach einem Vorschlag von Oettel (122) auf 14 Tage und setzte sie fest auf 9,7 ppm für Mäuse, 12,7 ppm für Meerschweinchen und 13,9 ppm für Ratten. Die pathologischen Veränderungen waren abhängig von der Konzentration :

2 ppm : fokale Koagulationsnekrose, oberflächliche Tracheal- und Bronchialepitheldesquamation, Leukozyteninfiltration, Regeneration möglich.

5 - 10 ppm : Blasen und Ödeme in der Trachea und den Bronchien, Nekrose, Mukosastreifendesquamation, Leukozyteninfiltration, peribronchiale Pneumonie. Die Regeneration erfolgte mit Hyperplasie, Granulationsgewebe trat anstelle eines Ulcus.

An Herz, Leber, Milz, Nieren und Lymphknoten waren keine Veränderungen feststellbar.

Henschler (66) ließ abgestufte, kontrollierte TDI - Konzentrationen über längere Zeiträume auf Ratten und Meerschweinchen einwirken :

	Konzentration	Dauer	Todesfälle
Ratten	10,0 ppm	5 mal 6 h	10 / 10
	5,0 ppm	4 mal 6 h	20 / 20
	1,0 ppm	10 mal 6 h	15 / 20
Ratten und Meerschweinchen	0,5 ppm	12 mal 6 h	9 / 20
	0,1 ppm	40 mal 6 h	0
Meerschweinchen	0,5 ppm	15 mal 4 h	12 / 16
	0,5 ppm	9 mal 4 h	

Die Todesursache war bei den höheren Konzentrationen das Lungenemphysem und Lungenödem, bei den niedrigeren Konzentrationen Pneumonie, Bronchopneumonie und eitrige Bronchitis.

Auffallend war, daß Tiere, die geringere Konzentrationen von TDI überstanden hatten, mit der Zeit eine Resistenz gegen das Isocyanat entwickelten. Bei der Neuexposition überlebender Tiere gab es keine weiteren Todesfälle mehr.

Mit sehr niedrigen TDI - Werten, nämlich bis 0,1 ppm, arbeitete Niewenhuis (121) bei seiner Studie an Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen. Nach seinen Ergebnissen waren Ratten die empfindlichsten Versuchstiere, da sie noch auf diese Konzentrationen mit respiratorischen Symptomen, Asthma - Anfällen, neurologischen Ausfällen und allgemeinem Unwohlsein antworteten. Der Obduktionsbefund lautete Entzündung der oberen und unteren Atemwege, fibrotische, teilweise obliterierte Bronchien, Bronchiektasen und Perivaskulitis.

Der Wirkung kleiner Dosen widerspricht Chizhikov (22) mit einer Langzeitstudie von 84 Tagen, die Ratten in einer Atmosphäre von 0,3 ppm und 0,03 ppm verbrachten. Während die höhere Dosis zu Gewichtsverlusten, Veränderungen der motorischen Chronaxie, einem Anstieg der Cholinesterase - Aktivität und einer Erhöhung der Coproporphyrin - Ausscheidung führte, war die niedrigere ohne Wirkung auf die Tiere.

Zu Entzündungsreaktionen infolge von TDI - Einwirkung kam es in allen Fällen erst Tage nach der Exposition. Das läßt darauf schließen, daß TDI zunächst das Ingangkommen der Entzündungsreaktion behindert.

Scheel (172) versuchte als erster 1964, TDI - Antigene herzustellen und damit eine Grundlage für immunologische Untersuchungen zu schaffen. Er benützte dazu kristallisiertes Hühnereiweiß und TDI. Durch Anwendung der immunologischen Techniken wie Präzipitin - Ringtest, percutaner

Anaphylaxien an Meerschweinchen, Ouchterlony - Platten und Immunelektrophorese konnte er demonstrieren, daß TDI spontan mit Eiweiß reagiert und so ein Antigen mit TDI - Spezifität produziert. Auffallend in seinen Versuchen war, daß, wenn der Betrag des TDI im Gemisch stieg, die Eiweißstruktur sich änderte und die Antigenität des Proteins maskiert wurde. Für Sensibilitätsreaktionen sind aber kleine, nicht maskierte TDI - Mengen notwendig.

In einem weiteren Versuch stellte er fest, daß in Kaninchen und Ratten kleine injizierte TDI - Mengen eine pharmakodynamische Reaktion produzieren, die eine Körpertemperaturerhöhung verursacht. Hierfür war ein Schwellenwert von 0,02 mg/kg Körpergewicht erforderlich.

Bei Blutuntersuchungen von Tieren, die TDI inhaliert hatten, konnte er Blutantikörper auffinden. Eine Hautsensibilität konnte nicht produziert werden und damit auch keine Gewebe - Antikörper.

Thompson (182) bemühte sich in einem Versuch mit 5 mal 40 Ratten, die Sensibilisierung durch TDI zu bestätigen. Er machte sich dabei die Tatsache zunutze, daß Hämophilus pertussis, das den Tieren vorher verabreicht werden muß, die allergische Reaktion verstärkt, während eine Vorbehandlung mit Alloxan sie vermindert. Insulin aber hebt die Alloxan - Wirkung auf. Bei einer 10-stündigen Exposition der Tiere konnte er deutlich eine heftige respiratorische Reaktion bei mit Pertussis infizierten Tieren erkennen, während die der Alloxan - Tiere vermindert war.

Ergebnisse eines zweiten Versuches mit 3 mal 45 Ratten ließen diese Ergebnisse jedoch anzweifeln. Es wurden drei Gruppen mit je 15 ungespritzten Tieren, Pertussis - Tieren und Alloxan - Vorbehandelten entweder nicht exponiert, mit Insulin gespritzt oder TDI nach einer Insulin - Injektion ausgesetzt. Bei der Lungenobduktion zeigten Alloxan - vorbehandelte Tiere und unbehandelte Tiere dasselbe Maß an Lungenzerstörung. Alloxanbehandlung kurz vor der Tötung

und Pertussis - Vaccine - Injektion führten zu einer größeren Organschädigung. Insulin erhöhte den Grad der Zerstörung bei allen drei Gruppen. Dieser zweite Versuch erhärtete also eher die Theorie der Toxizität als die des sensibilisierenden Effektes.

7.1.1.2.2. ORALE TOXIZITÄT

Die orale Toxizität von TDI stellte sich im Vergleich zur respiratorischen als sehr gering heraus. Bei einem Rattenversuch konnte man die Letalitätsdosis auf 5,8 g/kg Körpergewicht festsetzen. Pathologische Befunde waren Magenschleimhautkorrosion und toxische Leberschädigung. Eine Kumulation des Giftes muß angenommen werden, nachdem von 6 Ratten, die 10 mal eine kleinere Dosis oral appliziert bekamen, 3 starben (206).

7.1.1.2.3. HAUTTOXIZITÄT

An Kaninchen, denen TDI auf die Epidermis geträufelt wurde, konnte man demonstrieren, daß die Hautabsorptionstoxizität von TDI sehr klein sein muß, da selbst mit Dosen von 16 mg/kg Körpergewicht eine Schädigung innerer Organe ausblieb.

Bei Meerschweinchen bestätigte sich die lokal irritative Hautreizung von TDI jedoch; außerdem gelang bei diesen Tieren die Hautsensibilisierung (206).

7.1.1.2.4. TOXISCHE SCHÄDIGUNG DES AUGES

Einträufeln von TDI in das Auge eines Kaninchens verursachte eine schwere Entzündung des Augenlides und eine leichtere Zerstörung der Cornea (206).

7.1.1.3. VERSUCHE AM MENSCHEN

Auch an Menschen wurde das Verhalten bzw. die klinischen Symptome in definierten TDI - Konzentrationen untersucht. Neben der Festlegung der Geruchsschwelle ordnete man subjektive und objektive Reizerscheinungen bestimmten Dosen zu.

Bei Henschler (66) traten unter 0,1 ppm Tränenreiz und Nasenbrennen auf, bis 0,5 ppm Rachenreiz. Diese Konzentration wurde als stark reizend bezeichnet. Husten, Konjunktivitis und Katarrh manifestierten sich bei 1,3 ppm.

In einem Selbstversuch legte ein weiterer Autor den Schwellenwert für subjektive Reizempfindung auf 0,03 ppm fest, die sofortige Reizwirkung trat bei 0,5 ppm ein. Außerdem war anschließend die Geruchsempfindung mehrere Tage lang herabgesetzt (33).

Drei Testpersonen ohne Allergie - Anamnese, von denen nur einer schon TDI - Erfahrung hatte, wurden in einer weiteren Studie geringen TDI - Dosen ausgesetzt. Der bereits Exponierte reagierte sofort mit einer Lungenfunktionsverminderung, was auf eine Sensibilisierung schließen läßt. Die beiden anderen zeigten keinerlei Symptome (97).

Das gleiche Verhalten fand man bei vorher nicht exponierten Versuchspersonen, die bei einem Laborversuch TDI einatmeten, um aufzuzeigen, ob epidemiologische Untersuchungen in Betrieben reproduzierbar sind. Es kam nicht zu den erwarteten Veränderungen der Lungenfunktion (132).

Um einen echten Beweis für den sensibilisierenden Effekt von TDI zu erbringen, um so auch die Möglichkeit zu erhalten, TDI - Asthma als Berufskrankheit anerkennen zu lassen, wurde Ende der 60er - Jahre vielfach der Versuch unternommen, geeignete Labormethoden für seine Objektivierung zu finden.

Bei einem in Belgien aufgetretenen Fall (165), bei dem

nach einer schweren TDI - Intoxikation der Patient eine heftige lokale Reaktion ohne Atmungsbeteiligung nach einem Hauttest auf TDI zeigte, fielen Hauttests mit anderen Substanzen negativ aus. Eine zusätzliche Untersuchung an 20 Gesunden wies nur ein positives Ergebnis auf.

Eine Erklärung für den wechselnden Ausfall des Hauttests sieht Sweet (169) darin, daß TDI als Antigen ein Hapten ist und Materialien mit geringem Molekulargewicht oft keine Hautsensibilität bewirken können.

Umfassende immunologische Studien machte Bruckner (17) an 44 Testpersonen, die er nach den Resultaten in 4 Gruppen einteilte :

I Exponierte, die minimal auf TDI reagierten
II Exponierte, die deutlicher auf TDI reagierten
III Exponierte, die mit allergischem Asthma reagierten
IV nicht Exponierte

Blutuntersuchungen eines jeden erfolgten mit Hilfe des Lymphozytentransformationstests, der passiven cutanen Anaphylaxie, dem Prausnitz - Küstner - Test, der Leukozytenhistaminfreisetzung, der passiven Hämagglutination und der Geldiffusionspräzipitation. Das Antigen entsprach dabei dem von Scheel hergestellten. Von diesen Methoden erwies sich nur der Lymphozytentransformationstest als geeignet, die Sensibilisierten zu identifizieren. Während er bei allen Nichtsensibilisierten negativ ausfiel, war er in 4 von 5 Allergiefällen positiv. Zirkulierende Antikörper wurden vielleicht deshalb nicht gefunden, weil keiner der 5 Sensibilisierten länger als 6 Monate mit TDI gearbeitet hatte.

Die heftigsten respiratorischen Symptome traten im allgemeinen bei den Allergikern nach einer Latenzzeit von 1 bis 6 Stunden auf. Von ihnen hatte nur einer bereits eine

Allergieanamnese.

6 Testpersonen, 2 aus Gruppe III und 4 aus Gruppe II, reagierten zusätzlich noch mit einer Dermatitis, die sich als Rötung ohne Bläschenbildung äußerte und durch direkten Hautkontakt entstand.

Avery (3) verglich 13 Personen mit direkt toxischen Erfahrungen mit TDI durch serologische Untersuchungen mit 8 Sensibilisierten :

	Sensibilisierung		Toxizität	
	+	-	+	-
Histaminfreisetzung	0	6	0	3
Histaminfreisetzung nach Pollen	3	0	0	0
Passive cutane Anaphylaxie	0	6	0	3
Hämagglutination	0	6	0	3
Geldiffusion	0	7	0	3
Scratch - Test	0	3	0	0
Intracutan - Test	0	3	0	0
Prausnitz - Küstner - Test	0	6	0	3
Lymphozytentransformation	6	1	2	11

Der positive Ausfall des letzten Tests ist also ein deutlicher Hinweis für eine vorausgegangene Sensibilisierung.

Der negative Geldiffusionstest, die nicht erfolgte passive cutane Anaphylaxie und Hämagglutination sind damit zu erklären, daß IgE zwar eine Agglutination verursachen kann, aber nicht muß.

Die Eignung des Lymphozytentransformationstests für Allergieuntersuchungen wird bestätigt durch die Beobachtungen, die Pepys (127) an 4 auf TDI allergisch reagierenden Arbeitern anstellte. Alle bekamen nach einer minimalen TDI - Exposition Asthmaanfälle, wobei gleichfalls bei allen der Lymphozytentransformationstest positiv war. Der Autor hält es für wahrscheinlich, daß noch Konzentrationen unterhalb des bestehenden MAK - Wertes sensibilisierend wirken, da

bei seinen Arbeitern keine versehentliche Einatmung höherer Konzentrationen vorausging.

Das Blut von 55 Sensibilisierten und 40 Baumwollarbeitern als Kontrolle wurde von Taylor (181) untersucht. Seine Testmethoden waren die Komplementbindungsreaktion (KBR), die sogenannte "erythrozytengebundene Antiglobulintechnik" (RCLAT) und der passive anaphylaktische Hauttest (paH). Seine Ergebnisse waren eindeutig :

	KBR	RCLAT	paH
Sensibilisierte	3 +	12 +	5 +
Kontrollgruppe	-	-	-

Neben dem positiven Lymphozytentransformationstest fielen Venetskaja (188) ein vermehrtes Auftreten von Plasmazellen, Eosinophilen, Lymphozyten und eine Leukozytolyse bei TDI - Allergikern auf.

Ein in Frankreich veröffentlichter Bericht betont, daß der Lymphozytentransformationstest als einzig zuverlässig ausfallender eine hervorragende Methode für die Arbeitsmediziner wäre, um zwischen der toxischen und sensibilisierenden Wirkung von TDI zu unterscheiden. Mit ihr ließe sich das Allergen und der Schwellenwert bestimmen, was wichtig für die Festsetzung des MAK - Wertes wäre. Eine Sensibilisierung könnte im intraklinischen Stadium bereits aufgedeckt werden (51).

Der einzige Nachteil dieses Tests ist, daß er nicht zwischen anaphylaktischer, zytologischer, seröser oder gewerblicher Allergie differenziert.

Der positive Ausfall des Lymphozytentransformationstests sollte Grund genug für die Anerkennung des TDI - Asthmas als Berufskrankheit sein.

Eine Korrelation zwischen Eosinophilie und positiver Serologie gibt es nicht.

Neben Taylor erhielt auch Stevens (166) bei einem Versuch

mit Meerschweinchen positive Hauttest - Ergebnisse, allerdings nicht im MAK - Bereich, sondern nach vorherigem Einatmen höherer Konzentrationen. An Affen konnte er eine derartige Reaktion nicht erzielen.

In der Tschechoslowakei wurden zur Auffindung von TDI - Sensibilisierten an 32 Arbeitern Läppchentests durchgeführt, die eine Standardreihe von Allergenen und die für die Polyurethan - Herstellung notwendigen Rohstoffe enthielten. Die Arbeiter zeigten schon vor der Kontrolle eine lokale toxische Dermatitis, deren Ursache in einem tertiären Amin oder dem TDI vermutet wurde. Bei der Begutachtung des Testausfalles hatten 5 Personen auf die Allergene der Standardreihe und 5 auf die Rohstoffe reagiert. Die Kontrollgruppe von Nichtexponierten lieferte nur ein positives Ergebnis auf die Rohstoffe; eine Rohstoff - Exposition dieser Person war nicht auszuschließen.

Bei 15 dieser TDI - Arbeiter bestanden schon vor der Einstellung in die Polyurethan - Produktion Hautveränderungen (Follikulitis, geringgradiges Ekzem, Mykosis, Hyperhidrosis, Tylositates manum), die sich im Laufe der Arbeit nicht verschlechterten (76).

Ein weiteres Gebiet, nämlich den Zusammenhang zwischen Sputum - Histamin und der TDI - Konzentration, erforschte Thomas (173), wobei er Rauchgewohnheiten, die allergische Diathese, den Arbeitsplatz und das Geschlecht jedes einzelnen berücksichtigte. Es stellte sich heraus, daß die Histaminwerte proportional zur TDI - Konzentration ansteigen, wenn man Geschlechts-, Raucher- und Altersgruppen mit den entsprechenden Kontrollgruppen vergleicht.

Tabelle III : Wichtigste immunologische Untersuchungen bei Sensibilisierten

Autor	Hauttest	Lymphozytentransformation
Staquet (165)	1 pos	
Scheel (172)	neg	
Bruckner (17)		4 / 5 pos
Avery (3)		6 / 7 pos
Pepys (127)		4 / 4 pos
Taylor (181)	5 / 55 pos	
Venetskaja (188)		? pos
Stevens (166)	? pos	
Hueper (76)	? pos	

7.1.1.4. EPIDEMIOLOGIE

Bei den epidemiologischen Untersuchungen wird die Lungenfunktion als Maßstab für die Gesundheitsschäden durch Isocyanate benützt. Die besten Vergleichsmöglichkeiten bieten die Vitalkapazität (FVC) und die exspiratorische Sekundenkapazität (FEV_1), wobei letztere die Aussagekräftigere ist, da sie bei obstruktiven Lungenveränderungen zuerst abfällt (69).

Folgende Berufsgruppen tragen ein besonders großes Risiko, durch Isocyanate geschädigt zu werden :

- Gummihersteller
- Klebstoffhersteller
- Flugzeugbauer
- Isolierer
- Lackarbeiter
- Maler
- Drahtlackierer
- Schaumstoffhersteller
- Polsterhersteller
- Schiffbauer
- Textilbearbeiter
- Isocyanat - Hersteller
- Chemiker

In diesen Berufsbereichen gibt es besonders gefährliche Beschäftigungen :

- das Hantieren mit Isocyanaten
- das Vermischen der Rohstoffe
- das Öffnen der Formen für Formteile
- Lagerraum - Arbeit
- das Arbeiten mit heißen Polyurethanen
- das Reinigen leerer Container, Tanks und der Schutzkleidung und Geräte
- das Hantieren mit nicht ausreagiertem Schaum

Die häufigste Manifestation nach Einwirkung von TDI ist die auf der Konjunktiva und der Schleimhaut der Atemwege.

Fuchs und Valade (45) waren die ersten, die die allgemeinen Reizsymptome nach Intoxikation durch TDI veröffentlichten, ihnen folgten zahlreiche weitere Autoren (5,16, 41,53,55,86,98,106,185). Nach 8 Tagen bis 2 Monaten Arbeit in erhöhter TDI - Luftkonzentration treten zunächst leichte Konjunktivitis, Tränensekretion, Pharyngitis mit kleinen hämorrhagischen Suffusionen und Laryngitis auf. Mit der Zeit kommen Bronchialreizung, trockener Husten, der vor allem abends und nachts stört, Dyspnoe, Engegefühl im Thorax mit damit verbundener Angst, Retrosternalschmerz, Schlaflosigkeit und morgentliches Sputum, allerdings in geringen Mengen, hinzu. Zusätzliche Symptome sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Fieberschübe. Baader (5) weiß noch von Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Subikterus und schmerzhaften Erektionen zu berichten. Veränderungen des Blutbildes sollen ebenfalls nach TDI - Exposition vorkommen. Die Leberschädlichkeit wird vor allem von französischen Autoren betont. Mantz (102) findet bei 15 % seiner Fälle eine Hepatomegalie, die er als TDI - Symptom betrachtet. Diese Meinung wird von Venetskaja (188) geteilt, die bei ihren Fällen Leber- und Gallenerkrankungen diagnostiziert.

Komplikationen sind Pneumonie nach bakterieller Sekundärinfektion, Spasmen der Bronchien mit anatomischer Querschnittsverminderung durch überschießende Proliferation der geschädigten Epithelien und Bildung von Granulationsgewebe, was zu chronischer Bronchitis, Bronchiektasen, Lungenemphysem und schließlich zum Cor pulmonale führen kann.

Oettel (122) versuchte, die Symptome bestimmten Luftkonzentrationen zuzuordnen. Er beschreibt bei 1 ppm eine Schleimhautreizung, während bei 50 ppm bereits eine toxische Degeneration der Atemwege mit Asthma und Broncho-

pneumonie auftritt.

Ehrlicher (35) unterscheidet die konzentrationsabhängige Wirkung folgendermaßen :

> Eine akute Vergiftung erfolgt bei hohen Konzentrationen in kurzer Zeit, z.B. 10 Minuten lang 1,3 ppm. Folge sind die oben beschriebenen respiratorischen Symptome. Konzentrationen über 50 ppm sind lebensbedrohlich, da sie dunkelrote, ödematöse Schleimhäute mit fibrinösen Auflagerungen, Blutungen, Lungenödem, eitrig - spastische Bronchitis und Tod durch Ersticken herbeiführen können.
>
> Bei der subakuten Vergiftung sind die Konzentrationen unterhalb 0,1 ppm. Sie sind als kurzfristig erhöhte Konzentrationen während eines Arbeitstages unter MAK - Bedingungen anzusehen. Die Folge sind Abnahme der Lungenkapazität, subjektive und objektive respiratorische Symptome und eine eventuell röntgenologisch feststellbare Beteiligung der Bronchiolen und Alveolen. Als Komplikation sind eine chronische Bronchitis mit nachfolgendem Emphysem und Cor pulmonale möglich.
>
> Die chronische Vergiftung äußert sich in einer allmählichen Verminderung der Lungenfunktionsleistung. Respiratorische Symptome fehlen ganz. Schon ständige Exposition in Konzentrationen um 0,02 ppm sollen eine derartige kumulative Wirkung haben (42, 136). Es ist aber nicht nachprüfbar, ob wirklich nie der MAK - Wert überschritten wurde.

Obwohl im Tierversuch nie echte allergische Wirkungen des TDI nachgewiesen werden konnten, stellten sich bei TDI - Arbeitern allergische Krankheitsbilder ein. Der sensibilisierende Effekt von TDI blieb aber umstritten.

Gronemeyer (59) erklärt die allergische Reaktion auf TDI als Bronchostenose durch Spasmus, Hypersekretion und Schleimhautödem. Die Schwierigkeit, das entsprechende Antigen nachzuweisen, erklärt er damit, daß Haptene immer schwierig aufzufinden sind. Als Test für das Bestehen einer Allergie hält er den Expositionsversuch für ausreichend. Das TDI - Asthma unterteilt er in 3 Verlaufsformen :

I Einem Unfall folgt ein schwerster Status asthmatikus, der zum chronischen Dauerasthma mit Ventilationsstörungen führt.

II Bei längerer Exposition in einer geringeren Konzentration kommt es zu einer chronisch verlaufenden asthmatoiden Bronchitis mit erhöhter Anfallsbereitschaft.

III Tritt das Asthma Wochen nach der Exposition ohne Neuexposition auf, ist die Ursache dafür eine sekundäre Infektallergie.

Henschler (66) hält nur das 2,5-Isomere des TDI bzw. sein Verseifungsprodukt 2,5-Toluylendiamin für potentiell sensibilisierend, das immer in kleinen Mengen vorliegt. Im Tierversuch konnte dies aber nicht nachgewiesen werden.

Gervais (54) ist sogar der Meinung, daß unter bestimmten Umständen annähernd alle TDI - Arbeiter sensibilisiert werden können. Dies äußert sich dann in Bronchialasthma und seinen möglichen Komplikationen. Aus Frankreich stammt auch die Beschreibung dreier Fälle, bei denen jahrelange Arbeit in niederen TDI - Luftkonzentrationen zu Asthma, exspiratorischer Bradypnoe und Sputumeosinophilie führte. Expositionstests fielen teilweise positiv aus. Bemerkenswert dabei war, daß ein Patient auf TDI allergisch reagierte, nicht aber auf HDI. Daraus kann gefolgert werden, daß nicht die Isocyanatgruppe, sondern das aromatische Radikal für die Sensibilisierung verantwortlich ist.

Auch Dernehl (26) zweifelt nicht an der Möglichkeit einer Sensibilisierung. Als Risikofaktoren sieht er eine erhöhte TDI - Konzentration und eine bereits bestehende Disposition für Überempfindlichkeitsreaktionen an. Dies bestätigt ein Fallbericht von Markham (110), bei dem außer einer bestehenden Allergie gegen Viehstaub und Schimmel die Hauttests für Hausstaub und Akaziengummi positiv ausfielen, ebenso der Lymphozytentransformationstest, wobei eine Bluteosinophilie von 11 % bestand.

Rivasseau (151) widerspricht der Behauptung, eine Prädisposition als dominante Ursache für die Sensibilisierung anzusehen. Auch seiner Meinung nach widersprechen negative Hauttests der erlangten Allergie nicht.

Daß die Eosinophilie allein nicht als Beweis für eine TDI - Allergisierung ausreicht, betont Provoost (144). Eigene Untersuchungen von Arbeitern, die mit TDI beschäftigt waren, bestätigten aber die Sensibilisierungstheorie. Er spricht sich auch für das Vorhandensein einer Disposition aus. Die Luftkonzentration überschritt während seiner Untersuchungen nie den MAK - Wert. Eine Senkung dieses Wertes würde seiner Meinung nach aber, was die Gefahr einer Sensibilisierung betrifft, nicht einen optimalen Schutz bieten, da für sie minimale Werte ausreichen. Die Erfahrungen Rakows (146) zeigten dagegen eine deutliche Abnahme der TDI - Sensibilisierungen nach Verbesserung der Arbeitsplatzbedingungen.

In einer in Italien ausgeführten Studie wurden bei 20 Anstreichern alle klinischen Zeichen eines Asthmas oder zumindest einer chronischen asthmatoiden Bronchitis gefunden, doch mußten die Ergebnisse der Inhalations- und Hauttests zum Nachweis von Reaginen als zweifelhaft betrachtet werden (47).

Aus einer Studie aus der Sowjetunion geht hervor, daß dort von 205 der TDI - Geschädigten 30,2 % zu den Sensibilisierten gerechnet werden und bei 21 % Antikörper gegen

TDI gefunden werden konnten (188). Diese Zahlen liegen aber um ein Mehrfaches höher als die von anderen Autoren angegebenen. Allgemein wird eine Zahl von 2 - 5 % Sensibilisierter angenommen (25).

In vielen Fabriken wurden die mit TDI beschäftigten Arbeiter regelmäßig und systematisch untersucht. Mit dem Problem der Wirkung von TDI - Konzentrationen unterhalb des aktuellen MAK - Wertes auf den Organismus hat sich Peters (130-134,136,138) am gründlichsten beschäftigt. Bei seiner ersten Studie untersuchte er die Lungenfunktion von 38 Arbeitern Montag morgens, Montag abends und Freitag abends. Die TDI - Luftkonzentration betrug kontinuierlich 0,0001 bis 0,0003 ppm. In 34 Fällen war ein Abfall der exspiratorischen Sekundenkapazität (FEV_1) von Montag morgen bis Montag abend und von Montag morgen bis Freitag abend um durchschnittlich 0,22 l zu vermerken, der bei einer Kontrollgruppe nicht vorhanden war. Psychologische oder normale physiologische Schwankungen waren damit ausgeschlossen, die Lokalisation der pathologischen Veränderung aber noch nicht klar.

Raucher waren nicht stärker betroffen als Nichtraucher, die Veränderungen bei Personen mit Krankheiten des Respirationstraktes aber ausgeprägter.

Bei einer weiteren Untersuchung von 35 Arbeitern, darunter 5 weiblichen, die in einer Arbeitsplatzkonzentration von 0,0002 bis 0,012 ppm arbeiteten, wurden entsprechende Messungen vorgenommen und dieselben Ergebnisse erzielt. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht.

Die Bedeutung der Erkennung dieser Gefahr liegt darin, zu vermeiden, daß es bei TDI - Arbeitern zu einer chronischen obstruktiven Lungenkrankheit mit einem FEV_1- Abfall von mehr als den normalen 25 ml/Jahr kommt.

In einer 3 - Jahres - Studie stellte Peters einen durchschnittlichen Lungenfunktionsabfall von 120 ml/Jahr fest.

Bei Untersuchungen im Abstand von 6 Monaten sank der FEV_1 - Wert bei den meisten Testpersonen um 0,14 - 0,22 ml. Der Wert war bei Vorbelasteten während eines Tages doppelt so groß, nach 6 Monaten 10 mal größer als bei gesunden Kollegen. Kein Abfall der Lungenkapazität wurde erst bei Konzentrationen unterhalb 0,0015 ppm erreicht.

Von Adams (1,2) stammen Langzeituntersuchungen an 175 Arbeitern, die sich über 9 Jahre erstreckten, wobei der vorgeschriebene MAK - Wert nicht überschritten wurde. Auch seine Messungen zeigen eine signifikante Abnahme der exspiratorischen Sekundenkapazität und der Vitalkapazität neben einem deutlichen kumulativen Effekt.

Ein anderer Autor (48,49) maß die Lungenfunktion von TDI - Arbeitern an normalen Arbeitstagen, an Tagen ohne Beschäftigung mit TDI und nach Gabe von Theophyllin. Eine Atmungsverschlechterung trat nur unter Einfluß von TDI ein. Bei Fragebogenauswertungen von Betriebswechslern stellten sich respiratorische Symptome bei 15 % als Ursache dafür heraus, eine weit größere Zahl entwickelte jedoch das "TDI - Syndrom".

Hill (69) teilte die von ihm untersuchten Arbeiter in 3 Gruppen ein, in Exponierte, kaum Exponierte und nicht Exponierte. Eine signifikante Beziehung bestand nach seinen Ergebnissen zwischen Arbeitern, die schon mit TDI in Berührung gekommen waren, und dem Auftreten von respiratorischen Beschwerden, jedoch nicht zwischen den Lungenkapazitätsabnahmen der verschiedenen Gruppen.

Auch bei Wegmans Studie war die Größe der TDI - Konzentration in Verbindung mit respiratorischen Störungen die einzige signifikant abhängige Variable. Er hält es für möglich, anhand der Veränderungen der TDI - Konzentration den Wechsel der Lungenfunktion vorauszusagen (193).

Schäden durch Sensibilisierung wurde von Rakow (146) nachgegangen. Er bestimmte während eines Jahres in 17 Fabriken die Arbeitsplatzkonzentrationen (0 - 0,072 ppm) und unter-

suchte 12 sensibilisierte Arbeiter, von denen 3 noch andere Allergien zeigten. Neue Fälle einer Sensibilisierung traten in diesem Zeitraum nicht auf, so daß er die Einhaltung des MAK - Wertes als ausreichende Schutzmaßnahme ansieht. Ein Test mit 4 sensibilisierten Arbeitern verlief positiv : Sie reagierten nach 22 Monaten sofort wieder auf TDI.

Zu ausschließlich nicht signifikanten Ergebnissen kam Williamson (197). Bei seinen Arbeitern gab es weder eine Einschränkung der Lungenfunktion noch Anzeichen einer Sensibilisierung.

Auch Ehrlicher (36) machte ähnliche Erfahrungen mit Arbeitern in einem Moltopren herstellenden Betrieb : Obgleich in Konzentrationen von 0,116 ppm gearbeitet wurde und über Stunden Spitzenwerte von 0,3 ppm erreicht wurden, konnte an den Arbeitern kein schädigender Effekt beobachtet werden.

Die Vielzahl der positiven Ergebnisse und ihre Übereinstimmung drückt jedoch deutlich genug aus, daß bei Luftkonzentrationen um den MAK - Wert noch Lungenschäden auftreten, vorausgesetzt, daß bei den Luftanalysen kein wesentlicher Anstieg des TDI über den zugelassenen Wert übersehen wurde.

Röntgenologisch gibt es keine typischen Veränderungen wie beispielsweise bei der Silikose; viele Autoren verneinen sogar die Manifestation von Isocyanatvergiftungen auf dem Röntgenbild. Dennoch wird von positiven Röntgenbefunden berichtet, die durch die Arbeit mit TDI bedingt sind. Sie werden als verbreiterte, verdichtete, schlecht umgrenzte Hili mit beiderseits vermehrter perihilärer, zum Teil feinfleckiger Zeichnung basalwärts beschrieben (160). Das Bild entspricht dem einer Bronchopneumonie mit Bronchiolen- und Alveolenbeteiligung. Dernehl (26) sah fleckige Lungenareale mit Zeichen einer Konsolidierung, Mantz (102) eine gelegentlich auftretende verstärkte bronchovaskuläre

Zeichnung. In der Sowjetunion wurden nach 3- bis 5-jähriger Arbeit mit TDI lungenfibroseähnliche Erscheinungen im Röntgenbild gesehen (188).

Klinisch werden vor allem Geräusche über den Lungen festgestellt. Spirometrisch werden die Funktionseinbußen der Lungen bestätigt, sie können als obstruktives Syndrom eingeordnet werden (86).

Nicht erklärbar sind Symptome wie Leberschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und neurologische Ausfälle, nachdem eine Resorption von Isocyanaten nicht nachgewiesen werden konnte.

Tabelle IV : Epidemiologische Untersuchungen

Jahr	Autor	Ergebnisse
1956	Ehrlicher (36)	Keine Beschwerden bei TDI - Konzentrationen von durchschnittlich 0,166 ppm, trotz TDI - Werten bis 0,3 ppm über Stunden.
1960	Seidel (160)	Arbeit mit TDI führt zu asthmatoider Bronchitis, chronischer Bronchitis. Das Röntgenbild entspricht dem der Bronchopneumonie.
1962	Filatova (41)	An TDI - Arbeitern werden Haut- und Schleimhautreizungen, Gewichtsverlust, Blutbildveränderungen und Störungen der vegetativen Funktionen beobachtet.
1963	LeSage (98)	Toxische Schädigung von Haut und Schleimhaut nach 8 bis 80 Tagen Exposition; keine Blutbildveränderungen.
	Gandevia (48)	Signifikanter Abfall der exspiratorischen Sekundenkapazität (FEV_1) bei TDI - Exposition. Häufiger Betriebswechsel wegen respiratorischer Symptome.
1964	Gandevia (49)	Bei TDI - Kontakt respiratorische Symptome, Husten, Sputum, deutlicher Abfall des FEV_1.
	Glass (55)	Störungen des Respirationstraktes, des Magens, der Augen; Verwirrtheit, Fieber; konzentrationsabhängige Ausprägung.

Jahr	Autor	Ergebnisse
1964	Williamson (197)	Die Lungenfunktion (FEV_1) verändert sich unter optimalen Arbeitsplatzbedingungen nicht signifikant (4 Kontrollmessungen).
1968	Provoost (144)	Trotz Einhaltung des MAK - Wertes kommt es zu Sensibilisierungen.
	Peters (130)	Bei Arbeitsplatzkonzentrationen von 0,0001 - 0,0030 ppm zeigt sich in 34 von 38 Fällen ein Abfall des FEV_1 um durchschnittlich 0,22 l in einer Woche.
	Peters (131)	Trotz sehr kleiner TDI - Konzentrationen deutlicher FEV_1- Abfall. Raucher sind nicht stärker betroffen.
1969	Peters (132)	Dauer der Untersuchung : 6 Monate. Der Abfall des FEV_1 korreliert mit den klinischen Symptomen.
	Peters (133)	Bei 35 Arbeitern in TDI - Konzentrationen von 0,0002 bis 0,012 ppm wird ein signifikanter Abfall des FEV_1 gemessen.
1970	Hill (69)	Es besteht eine signifikante Beziehung zwischen respiratorischen Beschwerden und der Arbeit mit TDI. Dauer der Untersuchung : 1 Jahr.

Jahr	Autor	Ergebnisse
1970	Peters (134)	Untersuchung über 18 Monate bei TDI - Konzentrationen unter 0,014 ppm. Durchschnittlicher FEV_1- Abfall : nach 1 Arbeitstag : 0,22 l nach 6 Monaten : 0,22 l nach weiteren 6 Monaten : 0,14 l nach weiteren 6 Monaten : 0,05 l. Kein Abfall bei Werten unter 0,0015 ppm. Vorbelastete sind nach 1 Tag doppelt so stark, nach 6 Monaten 10 mal stärker betroffen.
	Peters (136)	Kumulative Wirkung bei TDI - Exposition.
	Adams (1)	135 Arbeiter zeigen trotz Einhaltung des MAK - Wertes eine signifikante Abnahme des FEV_1-Wertes und eine kumulative Wirkung des TDI.
1971	Rakow (146)	Bei Kontrollen von 17 Fabriken und TDI - Konzentrationen von 0 bis 0,072 ppm treten Fälle einer Sensibilisierung auf.
1973	Venetskaja (188)	205 Arbeiter zeigen Schäden an Leber und Nervensystem, Husten, Rhinitis, Bronchitis und röntgenologisch das Bild einer Lungenfibrose.

Jahr	Autor	Ergebnisse
1974	Peters (138)	Durchschnittlicher FEV_1- Abfall : nach 1 Jahr : 120 ml nach 2 Jahren : 240 ml nach 3 Jahren : 360 ml. Bei 89 Arbeitern zeigt sich ein signifikanter FEV_1- Abfall bei einer TDI - Konzentration von 0,01 - 0,02 ppm.
	Wegman (193)	111 Arbeiter haben bei minimalen TDI - Konzentrationen einen signifikanten Abfall des FEV_1. Die TDI - Konzentration ist eine signifikant abhängige Variable.
1975	Adams (2)	Untersuchung über 9 Jahre. 76 TDI - Arbeiter ohne Symptome zeigen keine anderen Ergebnisse bei Lungenfunktionsprüfungen als 76 Kontrollpersonen. Jährliche Funktionstests an 180 TDI - Arbeitern ohne Symptome beweisen, daß sich geringe Konzentrationen nicht auf die Lungenfunktion auswirken. 46 Arbeiter mit TDI - Symptomen klagen über anhaltende Beschwerden. Ein Vergleich von 61 TDI - Arbeitern mit Symptomen und 608 Personen ohne TDI - Kontakt ergibt : Das FEV_1 der ersten Gruppe war 267 ml geringer als vorausberechnet, die FVC (forced vital capacity) 269 ml geringer.

7.1.1.5. KASUISTIK

Die folgende Tabelle V gibt eine Aufstellung der Fälle, die von verschiedenen Autoren seit Anfang der 50er - Jahre beschrieben wurden, wieder. Dazu muß gesagt werden, daß die tatsächliche Zahl der TDI - Fälle um ein Vielfaches höher liegt. Beschrieben wurden vor allem die schweren und außergewöhnlich verlaufenen Fälle.

Tabelle V : TDI - Fälle

Jahr	Autor	Anzahl	Hauptsymptome
1951	Fuchs (45)	9	Atembeschwerden, Fieber, Magen - Darm - Beschwerden
1953	Reinl (147)	7	1 Todesfall; Bronchitis, Emphysem, Dyspnoe
	Holmquist (73)	9	respiratorische Beschwerden
1954	Ganz/Mager (50)	8	Dermatitis, Erbrechen, Fieber, Asthma, Bronchitis
1955	Gerritsen (52)	3	Benommenheit, Husten, Asthma
	Swenson (170)	3	"Erkältung", Asthma
	Schürmann (175)	4	1 Todesfall; Magenschleimhautreizung, asthmatoide Anfälle
	Herzog (68)	1	Asthma
	Baader (4)	3	1 Todesfall; Bewußtlosigkeit, Kollaps, Husten
1956	Silver (162)	1	Asthma
	Woodbury (201)	3	Asthma
	Baader (6)	3	1 Todesfall Asthma, Gewichtsverlust
1957	Johnstone (85)	5	Rhinitis, Husten, Dyspnoe, Asthma

Jahr	Autor	Anzahl	Hauptsymptome
1957	Hama (60)	5	Atembeschwerden, Müdigkeit, Kopfweh, Nachtschweiß
	Sands (158)	9	Asthma
1959	Bosshard (16)	3	respiratorische Beschwerden, Asthma
	Symanski (171)	1	Asthma
	Schur (178)	3	respiratorische Symptome
	Walpole (191)	4	Dermatitis
	Walworth (192)	83	respiratorische Symptome, Bronchitis, Asthma
1960	Kessler (87)	1	Asthma
	Leupold (100)	1	Lungenemphysem, Paresen, Bauchbeschwerden
	Seidel (160)	3	Asthma, kardiale Symptome
	Munn (117)	2	Keratitis
1961	Tolot (184)	1	Pharyngitis, asthmatoide Bronchitis
1962	Elkins (40)	48	Asthma, Dyspnoe, Magen - Darm - Beschwerden
	Rutgers (154)	2	Bronchiolitis obliterans
1963	Brugsch (18)	3	Asthma, Koma, blutiges Sputum
	Jennings (84)	2	Thrombozytopenie
	Marchand (109)	1	Asthma

Jahr	Autor	Anzahl	Hauptsymptome
1963	Trenchard	12	Rhinitis, Bronchitis, Dyspnoe
1964	Gandevia (49)	3	Dyspnoe, Asthma
	Glass (55)	9	Magen - Darm - Beschwerden, Fieber, Dyspnoe, Verwirrtheit
	Kopecny (93)	6	respiratorische Symptome, Schleimhautödem, Dyspnoe
1965	Mastromatteo (112)	12	Dyspnoe, Asthma, neurotische Symptome
	Munn (118)	2	Engegefühl, Asthma
	Williamson (198)	6	Asthma
1966	Dodson (28)	1	Asthma
	Ehrlicher (34)	4	Atemwegsschädigung, Asthma
	Mantz (106)	66	Fieber, Bronchitis, Husten, Dyspnoe
	Greif (57)	1	Dyspnoe, Husten, Lungenödem
1967	Mantz (107)	4	Asthma
	Markham (110)	2	Asthma
	Staquet (165)	1	Fieber, Dyspnoe
	Wodniansky (200)	2	Dermatitis
1968	Provoost (144)	5	Husten, Sputum, Dyspnoe, Asthma
	Sweet (169)	1	Asthma

Jahr	Autor	Anzahl	Hauptsymptome
1970	Peschel (128)	1	Dermatitis
	Parkes (125)	2	Dyspnoe
1971	LeRoy (97)	1	Asthma
	Dodson (29)	5	Atemwegsentzündung, Asthma
1972	Linaweaver (101)	2	1 Todesfall; Koma, Dyspnoe, Pneumonie
	Piper (141)	2	asthmatoide Anfälle
1974	Gaultier (51)	1	Asthma
	Kuntz (94)	1	Übelkeit, Dyspnoe, Fieber

Von diesen tabellarisch aufgeführten Fällen seien einige besonders erwähnt.

Aufsehen erregten vor allem die durch TDI verursachten Todesfälle. Der erste wurde 1953 beschrieben (147).

Dieser Arbeiter war ohne Allergie - Anamnese und arbeitete seit 1944 in der Schaumstoffproduktion. Er zeigte von Beginn der Arbeit an Atembeschwerden, die in schwerste Atemnot mit Hustenanfällen übergingen. Die Symptome traten täglich auf. Klinisch wurden ein reduzierter Allgemeinzustand, ein starrer Brustkorb, Lungenemphysem, chronischer Bronchialkatarrh, Trommelschlegelfinger, Zeichen einer sekundären Herzschwäche und eine Eosinophilie von 7 % festgestellt. Seine Erkrankung wurde als Unfall angesehen. 8 Jahre nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen starb er. Bei der Obduktion wurden ein Lungenemphysem, Pleurawucherungen, Rechtsherzhypertrophie und -dilatation, chronische Blutstauung, Ascites und Ödeme diagnostiziert.

Der nächste Todesfall ereignete sich 1955 (4). Ein Maler reagierte auf TDI mit Nasenlaufen, Husten, Schwindel, Atemnot, Tracheobronchitis und Gewichtsverlust, seine Blutsenkungsgeschwindigkeit war stark erhöht. Die Obduktion nach seinem Tod führte zu der Diagnose einer generalisierten kleinzelligen Retikulose. Ein Zusammenhang mit TDI wurde als wahrscheinlich angesehen.

Der gleiche Autor berichtet von einem weiteren Todesfall (6). Ein mit TDI enthaltenden Lacken arbeitender Anstreicher klagte über Hals- und Brustschmerzen, die in schwere Atemnot übergingen. Nach 11 Tagen bemerkte er Zahnausfall, ein Erstickungsanfall folgte. Kurz vor seinem Tod kam es noch zu einer Lähmung beider Arme. Der Obduktionsbefund ergab dunkelrotes, geschwollenes Zahnfleisch, Entzündung der Mundhöhle und des respiratorischen Epithels mit fibrösen Auflagerungen und eine kapilläre Hyperämie mit Ödem in den Lungen.

Erst 1972 ereignete sich der vierte Todesfall, als bei einer Schiffsbergung mit Polyurethanschaum gearbeitet wurde (101). Ein Taucher, der als Schaumversprüher arbeitete, lüftete nach Ausbleiben der Luftzufuhr kurz seine Atemmaske und inhalierte dabei so viel TDI, daß er bewußtlos wurde. Einem zweiten Taucher, der ihn bergen wollte, erging es genauso. Beide wurden in ein Krankenhaus gebracht. Während der erste sich erholte, traten bei dem anderen zunehmende Atembeschwerden, Husten, Schmerzen, Schüttelfrost, ein verlängertes Exspirium und Sinustachykardie mit verändertem EKG ein. Eine diffuse Pneumonie kam dazu, und sein Zustand verschlechterte sich allgemein. Tracheotomie und Beatmung brachten keine Besserung, er starb im Koma bei Oligurie. Der Obduktionsbefund beschrieb eine hämorrhagisch infiltrierte Lunge, endokardiale Hämorrhagie, cerebrales Ödem und eine Purkinje - Degeneration des Cerebellum.

Neben diesen Todesfällen sollen noch außergewöhnlich verlaufene Erkrankungen beschrieben werden, die nicht die üblichen respiratorischen Symptome aufwiesen.

Wodniansky (200) veröffentlichte zwei Fälle von Dermatitis, die nach ein paar Wochen Umgang mit TDI mit Juckreiz und typischen ekzematösen Veränderungen begannen. Die Nagelplatten wurden brüchig, mißfarben und von subungualen Hyperkeratosen abgehoben. Die Ekzeme verschwanden erst nach Aufgabe des Arbeitsplatzes.

Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen TDI - Exposition und psychischen Erkrankungen wurde von Mastromatteo (112) aufgeworfen. In seinem Krankengut befanden sich auffallend viele Neurotiker. Eine Bestätigung dieses Zusammenhanges gibt es jedoch nicht : Es wurden keine weiteren Untersuchungen dazu durchgeführt, und kein anderer Autor stellte eine derartige Häufung fest.

Schon kurz nach dem Erkennen der toxischen Wirkung der Isocyanate mußte man feststellen, daß sie auch einen sen-

sibilisierenden Effekt haben, anders waren viele Krankheitsbilder nicht zu erklären. Ein solcher Fall wird von Swenson (170) geschildert. Sein Patient arbeitete schon 2 Jahre mit TDI. Nach einer "Erkältung" entwickelte er schwerste bronchiale Symptome wie Dyspnoe, ein pfeifendes Atemgeräusch und Hustenanfälle. Anschließend reagierte er auf jede TDI - Exposition mit asthmatischen Symptomen, die 10 bis 12 Stunden nach der Entfernung vom Arbeitsplatz verschwanden. Er reagierte auf keine andere Substanz gleichartig, und Asthma war in seiner Familie bisher nicht aufgetreten. Während der Anfälle war eine Erhöhung der Eosinophilen im Blut nachzuweisen.

Silver (162) beschreibt ebenfalls die Entwicklung einer Allergie gegen TDI mit einer Eosinophilie von 28 %. Sein Patient war zudem noch überempfindlich gegenüber verschiedenen Pollen. Auch bei 17 weiteren Fällen, die in den Vereinigten Staaten auftraten, lag die Bluteosinophilie zwischen 2 und 8 %.

Jennings (84) beschrieb zwei Fälle einer Thrombozytopenie. Einer der Patienten war mit TDI beschäftigt und bemerkte zunächst asthmatische Beschwerden, bis sich dann über den ganzen Körper eine Purpura ausbreitete. Aus leichten Hauthämorrhagien der Brust und der Konjunktiven entwickelte sich ein multiformes Erythem, das sich verstärkte, obwohl Medikamente wie Penicillin und Sulfonamide abgesetzt wurden. Leber und Milz waren nicht tastbar, auch bestand keine Lymphadenopathie. Die Purpura blieb 10 Tage bestehen bei Laborwerten von 12 000 Leukozyten, 14 % Eosinophilen und einem Abfall der Thrombozytenzahl von 77 000 pro mm^3 auf knapp 10 000 pro mm^3. Eine Sternalpunktion lieferte das typische Bild der idiopathischen Thrombozytopenie : Massenhaft Megakaryozyten, die meisten davon aber unreif. Thrombozyten - Antikörper wurden nicht gefunden. Die Therapie wurde mit Prednisolon durchgeführt. Nachdem die Thrombozytenzahl nach einer Erholungsphase ein zweites

Mal auf Werte unter 6 000 pro mm^3 fiel, entschloß man sich zur Splenektomie. Die pathologische Untersuchung der Milz ergab schaumige Makrophagen.

Den seltenen Fall einer Hautmanifestation der Allergie berichtet Peschel (128). Seine Patientin, in deren Eigen- und Familienanamnese keine Anhaltspunkte für eine Disposition zu Hauterscheinungen oder allergischen Krankheiten gefunden werden konnte, bemerkte 2 Wochen nach Arbeitsbeginn mit TDI Rötung und Juckreiz im Gesicht und an den Unterarmen, die als Kontaktekzem diagnostiziert wurden. Unterarme und Periorbitalgegend waren leicht geschwollen. Nach 3 Wochen waren die Erscheinungen abgeklungen. Sie wurde in eine andere Abteilung versetzt, wo die Symptome immer dann noch auftraten, wenn sie frische Polyurethan - Formteile transportierte.

Epikutane Hauttests mit einer Standardreihe und der im Betrieb verwendeten Gummiinhaltstoffe lieferten ein negatives Ergebnis. Bei der Testung von 0,1 % TDI in Aceton gelöst waren nach 24 Stunden deutlich Ödem, Rötung und Knötchen zu erkennen, die nach 48 Stunden noch ausgeprägter waren. Gegen Aceton allein wurde keine Reaktion erreicht. Bei Kontrollpersonen traten vereinzelt Reaktionen auf TDI auf, aber erst bei Konzentrationen um 10 %, so daß sie als toxisch bedingt anzusehen waren. Die Patientin reagierte also eindeutig allergisch.

Daß Hauttests auf TDI positiv ausfallen können, beweist auch eine Krankengeschichte, die von Staquet (165) beschrieben ist. Hier zeigte ein Patient ohne Allergieanamnese schwerste respiratorische Krankheitszeichen mit Cyanose, einer Atemfrequenz von 40/Minute, einem Puls von 96/Minute und mucopurulentem Sputum. Erst eine Tracheotomie und Cortisonbehandlung führten zur Besserung. Nach 3 Wochen war die Lungenkapazität noch immer infolge einer exspiratorischen Obstruktion herabgesetzt, der Hauttest mit TDI brachte eine heftige lokale Reaktion mit sich.

Allgemein wird ein auf TDI sensibilisiert reagierender Mensch beschrieben als ein Patient mit wahrscheinlich bereits vorhandener Disposition zu Überempfindlichkeitsreaktionen, die vorwiegend im Respirationstrakt lokalisiert sind, und der schon etliche pharmakologische Überdosisreaktionen gezeigt hat, bevor er eine Serie von außen verursachter Asthmaanfälle mit ständig kleiner werdenden Zeitintervallen zwischen Exposition und Reaktion hat (29).

Zahlreich Berichte widersprechen aber auch der Möglichkeit, daß Asthma durch TDI entstehen kann. Ehrlicher (35) sieht die Ursache für die "Allergie" in einer Umwandlung des Flimmerepithels in Plattenepithel durch die irritative Wirkung von TDI. Eine solche Schädigung kann die sekundäre bakterielle Besiedlung unterstützen, die die Sensibilisierung auf diese Bakterien mit sich bringen kann.

7.1.2. MDI

Obgleich der Dampfdruck für MDI nicht sehr hoch ist und sich damit auch die Gefahr der Inhalation verringert, gab es doch etliche Erkrankungen, die auf den Kontakt mit diesem Isocyanat zurückgeführt wurden. Hinzu kommt die Möglichkeit der Tröpfcheninhalation.

Nachdem der Nachweis von Antikörpern gelungen ist (35), muß man an einen sensibilisierenden Effekt denken.

7.1.2.1. TIERVERSUCHE

Kimmerle (88) untersuchte die Wirkung von MDI - Dämpfen an Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen. Die Tiere wurden 3 verschiedenen Konzentrationen ausgesetzt, nämlich 10 g/m^3, 1 g/m^3 und 0,25 g/m^3. Je nach Höhe der Konzentration starben alle Tiere innerhalb von 7 Tagen.

Bei einem Sprühversuch mit MDI an den gleichen Tierarten wurden Konzentrationen von 0,068 mg/l, 0,037 mg/l und 0,007 mg/l angewendet. Nur in den beiden höheren Konzentrationen zeigten die Tiere Vergiftungszustände wie Augenreizung, Dyspnoe, Erregungszustände und Lungenödem. Ein Teil der Tiere überlebte sogar die höchste Dosis.

Ein dritter Versuch wurde mit einem Aerosol aus in Methylenchlorid oder Dimethylsulfoxyd gelöstem MDI mit Ratten durchgeführt. Ab analytisch bestimmten Konzentrationen von 5 ppm kam es zu Schleimhautreizungen, Dyspnoe und Lungenödem bei einer Expositionsdauer von 1 bis 4 Stunden. Die niedrigeren Werte führten auch nach wiederholten Expositionen nicht zu Beschwerden. Die Zahl der Todesfälle war von der Einwirkungsdauer und der Höhe der Luftkonzentration abhängig.

Die Wirkung von MDI auf die Haut wurde mit Hilfe eines mit MDI getränkten Wattebausches, der am Ohrlöffel eines Ka-

ninchens befestigt war, getestet. Nach 30 Minuten waren eine Rötung und Schwellung zu verzeichnen, die sich dann über das ganze Ohr ausbreiteten. Die Haut begann zu nässen, schließlich kam es zur Nekrose und Perforation. Die Möglichkeit der Resorption wurde nicht festgestellt und auch nicht für wahrscheinlich gehalten.

Schulze (177) widerspricht dem Verneinen der Resorption. Er hält eine Umwandlung des MDI auf feuchter Haut für möglich und sieht das entstehende Diaminodiphenylmethan als Resorptionsgift an.

7.1.2.2. VERSUCHE AM MENSCHEN

Drei Personen, von denen einer vorher schon TDI - Kontakt gehabt hatte, wurden der Wirkung von MDI ausgesetzt. Der TDI - Exponierte reagierte mit einer deutlichen Verringerung seiner Lungenkapazität, während die beiden anderen nicht reagierten (97).

Eine weitere Studie mit immunologischer Fragestellung führte man an 7 Versuchspersonen durch, die als Sprayer arbeiteten. Die Arbeitsplatzkonzentrationen lagen dabei in einem annehmbaren Bereich, es konnte ohne Schutzvorrichtungen gearbeitet werden. Man kontrollierte Blutdruck, Puls und Temperatur und nahm nach 4 Tagen, 14 Tagen, 3 Monaten und 6 Monaten Blut ab. Mit dem Blut wurden passive perkutane Anaphylaxietests durchgeführt, Antikörper isoliert und zu einem Antigen aus Eiweiß und MDI hinzugefügt.

Die Antikörper - Antwort war grob proportional zur MDI - Exposition. Ein Beipbiel für die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen zeigt den zeitlichen Ablauf bei der Entstehung von Antikörpern :

Präexpositionstest	4 Tage	14 Tage	3 Monate	6 Monate
-	+	+++	+	-

Zirkulierende Antikörper wurden bei allen Versuchspersonen gefunden, obwohl keiner eine offensichtliche Sensibilitätsantwort zeigte. 6 der 7 Arbeiter hatten einen positiven perkutanen Anaphylaxietest, der 7. regierte pharmakologisch mit Fieber (92).

7.1.2.3. EPIDEMIOLOGIE

Langzeituntersuchungen einer Gruppe von 44 Arbeitern, die Polyurethanschaum auf der Basis von MDI herstellten, führte Hassmann (64) durch. Nach 16 Monaten Kontakt hatten 43,5 % starke Atemnot, die sich aber anhand von Messungen der Vitalkapazität und der exspiratorischen Sekundenkapazität nicht objektivieren ließen. Bei 70 % lag eine Konjunktivitis vor. Messungen der Luftkonzentrationen blieben dabei jedoch aus.

Tanser (180) beschrieb 57 MDI - Arbeiter. Bei 14 traten bei Exposition die üblichen Symptome auf. Von 26 Arbeitern mit täglichem MDI - Kontakt bemerkten 12 eine Beeinträchtigungs des Befindens. Anzeichen einer Lungenfunktionsverschlechterung wurden bei zwei Prüfungen des FEV_1 im Abstand von 8 Monaten nicht festgestellt.

Auffallend war, daß 53 % der Vorbelasteten auf MDI reagierten, während es bei den Nichtbelasteten nur 28 % waren.

7.1.2.4. KASUISTIK

Die in der Literatur beschriebenen Fälle der MDI - Intoxikation stehen zahlenmäßig in keiner Relation zu denen durch TDI.

Tabelle VI : MDI - Fälle

Jahr	Autor	Anzahl	Hauptsymptome
1968	Provoost (144)	6	Konjunktivitis, Husten, Dyspnoe, Asthma
1970	Parkes (125)	2	allergisches Asthma
1973	Tanser (180)	4	intestinale Beschwerden, Kopfweh, Dyspnoe, Bronchitis, Fieber

Der Verlauf von zwei Krankheitsfällen sei hier ausführlicher geschildert.

Der Patient von Tanser (180) arbeitete selbst nicht mit MDI, entwickelte aber eine fieberhafte Erkrankung mit Kopfweh, Husten und Gelenkschmerzen, nachdem in seinem Betrieb mit der Verarbeitung von MDI begonnen worden war. Er erholte sich schnell, die Symptome traten jedoch seitdem regelmäßig nachmittags am Arbeitsplatz auf mit zusätzlichen Sprechbeschwerden und Dyspnoe, wobei sie immer stärker wurden. Trotz bewußten Vermeidens von MDI - Expositionen kam er noch viermal in MDI - Kontakt, wobei er jedesmal entsprechend reagierte.

Der zweite Fall reagierte auf MDI neben den üblichen respiratorischen Symptomen mit Schwindel und Übelkeit. Sein Husten war produktiv, Lungengeräusche sowohl inspiratorisch als auch exspiratorisch zu hören. Jeder erneute Kontakt brachte einen Asthma - Anfall mit sich, so daß erst ein Arbeitsplatzwechsel Besserung schaffte (160).

7.1.3. NDI

NDI ist zwar industriell unbedeutend und damit als Noxe wenig bekannt, aber wegen seiner unanzweifelbaren sensibilisierenden Fähigkeit und einiger Krankheitsfälle doch in die Literatur eingegangen.

7.1.3.1. TIERVERSUCHE

In einem Tierversuch wurde 6 Kaninchen Desmodur 15 - Staub in die Lungen appliziert. Nach 16 Tagen waren die Bronchiallumen mit zelligem Detritus gefüllt, das Epithel mit rotgelben Schollen bedeckt, fixiert und durch histiozytär - fibroblastisches Granulationsgewebe mit Eosinophilen ins Lumen geschoben. Die Lymphfollikel waren hyperplastisch, im Interstitium lief eine desquamative Pneumonie mit vielen Eosinophilen ab. Nach 40 Tagen waren auch die großen Lumen ausgefüllt, eine Demarkation der Desmodur 15 - Reste durch Riesenzellen fiel auf, neben der Pneumonie kam eine Desquamation der Alveolarepithelien hinzu. Das Bild der Bronchiolitis obliterans war nach 60 Tagen ausgebildet und führte zu einer Störung der Luftzirkulation, zu Atelektasen und dem Emphysem. Die geringe Beteiligung des Interstitiums und die endobronchialen Veränderungen entsprachen denen durch TDI (89).

7.1.3.2. KASUISTIK

Die Fälle von Schädigungen durch NDI sind wesentlich seltener als die durch TDI.

Tabelle VII : NDI - Fälle

Jahr	Autor	Anzahl	Hauptsymptome
1956	Goldblatt (56)	1	Husten, Dyspnoe, Asthma
1963	Chlud (23)	1	Dyspnoe, Brechreiz, Fieber
1965	Munn (118)	3	Husten, Dyspnoe, Asthma
1968	Hassmann (63)	8	Pharyngitis, Bronchitis, Asthma

Der von Goldblatt (56) beschriebene Fall ist wohl der typischste. Es handelt sich um einen Chemiker, der nach 3 Monaten Arbeit mit auf 150°C erhitztem NDI an Husten litt, der 2 Stunden lang anhielt und bei jeder Neuexposition sofort wieder auftrat. Eine Allergie gegen Pollen bestand bereits. Seine Kollegen hatten keinerlei Beschwerden. Nach dem Wechsel in ein anderes Labor, wo er auch mit organischen Dämpfen und Stäuben in Kontakt kam, Diisocyanate aber nicht vorkamen, blieben die Anfälle aus.

7.1.4. TMTI

Von den dreiwertigen Isocyanaten wurde das TMTI auf eine sensibilisierende Wirkung geprüft. Ein Läppchentest an 2 Interdigitalmykose - Patienten fiel negativ aus (83).

Große Unterschiede in der Wirkungsweise der verschiedenen Isocyanate konnten weder tierexperimentell noch anhand von Krankengeschichten festgestellt werden. Unterschiede sind vor allem von der Höhe der Luftkonzentration abhängig, und wie schnell eine höhere Konzentration erreicht

wird, hängt wiederum vor allem vom Dampfdruck der einzelnen Isocyanate ab.

7.2. POLYOLE

Nachdem bisher nur über die Risiken durch die Desmodure geschrieben wurde, soll jetzt auf die Reaktionspartner der Isocyanate, die Desmophene, eingegangen werden. Es handelt sich hier um zahlreiche Polyhydroxylverbindungen.

Über eine Variation der Polyolkomponente steuert man am einfachsten die Eigenschaften der Endprodukte.

Man unterscheidet zwei Hauptgruppen, die Polyätheralkohole und die Polyesteralkohole.

7.2.1. POLYÄTHERALKOHOLE

Die Polyätheralkohole werden vor allem über eine Polymerisation von Äthylenoxyd und Propylenoxyd erhalten und gelten als sehr beständig gegenüber einer Hydrolyse. Sie sind physiologisch weitgehend unbedenklich, durch sie verursachte Erkrankungen sind nicht bekannt (11).

7.2.2. POLYESTERALKOHOLE

Polyesteralkohole entstehen durch Polykondensationsreaktionen zwischen Di- oder Polycarbonsäuren und Di- oder Polyalkoholen. Als Säurekomponenten werden am häufigsten Adipinsäure und Phthalsäureanhydrid verwendet. Die Alkoholkomponente besteht wiederum aus Folgeprodukten von Äthylenoxyd oder Propylenoxyd. Polyesteralkohole bringen die Eigenschaften Wetterfestigkeit, Temperaturbeständigkeit und größere Härte bei abnehmender Elastizität mit sich. Sie sind auch physiologisch unbedenklich (11).

7.3. ADDUKTE

Zur Regulierung der Polyol - Polyisocyanat - Reaktion und zur Modifizierung der Eigenschaften der entstehenden Produkte sind eine Reihe von Addukten notwendig. Sie sind meistens den Polyolen beigefügt, und zwar in folgenden Mengenanteilen :

Flammhemmende Stoffe	0 - 20 %	
Treibmittel	0 - 30 %	
Stabilisatoren	0 - 1,2%	
Katalysatoren	0 - 7 %	(187)

7.3.1. KATALYSATOREN

Zu den wichtigsten und arbeitsmedizinisch interessantesten Addukten gehören die Katalysatoren. Bei der Polyurethan - Herstellung werden vor allem Amine, zinnorganische Verbindungen und eventuell alkalische Substanzen benützt.

Die am häufigsten verwendeten Amine sind Diäthylamin, Triäthylamin, Dimethylamin und Triäthylendiamin (8). Die Amine sind basische Stoffe, die eine Reizung und Verätzung an Haut und Augen verursachen können (34,76). Die Einwirkung auf die Haut entspricht einer Verbrennung II. Grades (187). Tetramethylbutandiamin ist oral, perkutan und inhalativ giftig und führt zu Haut- und Schleimhautschäden. Seine mydriatische Wirkung durch Blockade der parasympathischen Ganglien wurde sowohl im Tierversuch als auch bei Polyurethanarbeitern beobachtet (26,173).

Nach Dernehl (26) verursachen aliphatische Amine Cornealläsionen. Die Exponierten sehen "Heiligenscheine" : Lichtquellen werden nicht als Punkte, sondern als helle Höfe wahrgenommen. Sie sind durch eine ödematöse Quellung erklärbar und reversibel.

Die gleiche Wirkung haben nach Meinung Mastromatteos (112)

heterocyclische Amine.

Auch Dermatosen mit Sensibilisierung und Asthma bronchiale können Folgeerscheinungen des Kontaktes mit diesen Katalysatoren sein.

Aromatische Amine gelten als Resorptionsgifte (10).

Der gefährlichste Katalysator ist das o - Tolidin. Ein übliches Symptom nach Exposition ist die Hämaturie bei akuter Cystitis. Es gilt als potentielles industrielles Karzinogen und sollte entsprechend behandelt werden (202).

Der MAK - Wert liegt bei 3 - 25 ppm je nach Amin (8).

Die seltener vorkommenden zinnorganischen Verbindungen wirken physiologisch als Resorptionsgifte und Nervengifte (10,186), auch sensibilisierende Fähigkeiten schreibt man ihnen zu (202).

7.3.2. KETTENVERLÄNGERER

Amine dienen neben Diolen und Hydrazin auch als Kettenverlängerer. Ihre toxische Wirkung wurde bei den Katalysatoren (7.3.1.) beschrieben.

7.3.3. TREIBMITTEL

Als Treibmittel oder Schaumbildner werden Wasser und halogenierte Kohlenwasserstoffe verwendet. Der Gebrauch von halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Fluortrichlormethan ("Freon"), Difluordichlormethan oder Dichlormethan bewirkt ein physikalisches Treibverfahren. Bei ihnen handelt es sich um niedrig siedende Flüssigkeiten, die während der exogenen Desmodur - Desmophen - Reaktion durch die entstehende Reaktionswärme verdampfen und damit gleichzeitig ein Kühlsystem für den entstehenden Schaumstoff sind.

Die Fluorverbindungen sind physiologisch weitgehend unbedenklich. Nur in sehr hohen Konzentrationen hat "Freon" einen narkotisierenden Effekt. Die bei seiner Zersetzung entstehenden Carbonylfluoride zerstören jedoch das Lungengewebe mit einer Toxizität, die der des Phosgen entspricht.

Dichlormethan ist schleimhautreizend und ein Rauschnarkotikum (8,187,202).

7.3.4. STABILISATOREN

Stabilisatoren haben die Aufgabe, die Schaumstabilität synchron zu steuern, wofür es verschiedene Angriffspunkte gibt :

- Bei CO_2- getriebenen Schäumen Dispergieren des Wassers
- Stabilisierung des gebildeten Schaums
- Regelung von Zellstruktur und Poreneigenschaften

Es handelt sich bei ihnen meistens um Silikonverbindungen, die in den verwendeten Mengen unbedenklich sind, Sulfonate und siliziumorganische Verbindungen (11).

7.3.5. FLAMMHEMMENDE STOFFE

Zur Herabsetzung der Brennbarkeit entwickelte man modifizierte Isocyanate und Polyole. Bei den Isocyanaten bevorzugt man Aromaten, bei den Polyolen die mit höherem Molekulargewicht und cyclischen Ketten. Polyesterpolyole eignen sich besser als Polyätherpolyole.

Es werden auch andere Füllstoffe zum Flammschutz eingesetzt, beispielsweise Antimonoxyd und phosphor- oder halogenhaltige Verbindungen. Ein hoher Stickstoffgehalt der entstehenden Polymere wirkt ebenfalls flammhemmend (11,168).

7.3.6. LÖSUNGSMITTEL

Als Lösungsmittel für Isocyanate dienen Toluol, Xylol, Äthylacetat, Butylacetat und Ketone, deren Möglichkeiten der Gesundheitsschädigung bekannt sind. Sie greifen vorwiegend die Haut und den Magen - Darm - Trakt an (34,140, 155,179).

Es ist hervorzuheben, daß beispielsweise in sprühfähigen Systemen der Gehalt an Aminen bis zu 10 % betragen kann und viele von den Arbeitern geäußerte Klagen auf diese Komponenten zurückzuführen sind (187).

8. PRÄVENTIVMASSNAHMEN BEI DER VERARBEITUNG DER MONOMEREN

Präventivmaßnahmen lassen sich auf verschiedenen Gebieten durchführen. Alle zusammen führen zu einem akzeptablen Schutz des Polyurethan - Arbeiters.

8.1. VERÄNDERTE MONOMEREN

Es besteht die Möglichkeit, die leicht flüchtigen Isocyanate durch Bindung einer Isocyanatgruppe an Polyalkohole in weniger flüchtige Stoffe, sogenannte Präpolymeren, umzuwandeln (62). Tri- und höherfunktionelle Isocyanatè sind auch weniger gefährlich (8).

Die Flüchtigkeit der Addukte sollte ebenfalls gering sein. Es gibt inzwischen Amine, die sowohl als Katalysatoren wirken als auch durch eine freie OH - Gruppe mit den Isocyanaten in Verbindung treten und nach dem Fertigungsprozess nicht mehr in freier Form vorliegen. Allerdings sind die Möglichkeiten der Veränderung der Monomeren und der Addukte durch die Ansprüche an die Qualität der Endprodukte begrenzt.

8.2. ARBEITERAUSWAHL

Die Selektion der Arbeiter ist ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt. Es sollten grundsätzlich Einstellungsuntersuchungen durchgeführt werden, wobei eine Lungenfunktionsprüfung und Allergietests im Vordergrund stehen sollten und eine Befragung der Bewerber nach bereits manifesten Allergien und häufigen Erkrankungen des Respirationstraktes nicht ausbleiben sollte. Allergiker und mit Erkältungen und Bronchitiden Vorbelastete sollte man an keinem Arbeitsplatz mit Isocyanat - Kontakt beschäftigen (10,109,

113,125,165).

Dasselbe gilt für Leber-, Kreislauf- und Nierenkranke (145). Eine Beschäftigung mit Isocyanaten sollte auch kontraindiziert sein für Jugendliche, Schwangere, Stillende und Personen mit Hautkrankheiten (63).

Regelmäßige Untersuchungen der Lungenfunktion können Gesundheitsschäden frühzeitig erkennen lassen und bleibende Schäden vermeiden (8,64).

Gandevia (49) hält es im Gegensatz zu vielen Autoren nicht für angezeigt, Personen mit isolierten Brustkrankheiten in der Eigen- oder Familienanamnese oder Allergien in der Familienanamnese von der TDI - Arbeit auszuschließen. Seine Untersuchungen lieferten keinen signifikanten Zusammenhang in dieser Richtung. Raucher und Personen mit produktivem Husten sollten den Isocyanat - Kontakt allerdings vermeiden.

8.3. BETRIEBLICHE SCHUTZMASSNAHMEN

Da der Arbeitgeber für die Gesundheit seiner Arbeitnehmer verantwortlich ist, muß er darauf achten, daß alle erforderlichen Schutzmaßnahmen durchgeführt werden können. Dabei fehlt es oft an der Bereitschaft von Seiten der Arbeitnehmer. Durch eine bessere Aufklärung über die möglichen Gesundheitsschäden durch Isocyanate läßt sich aber wahrscheinlich die Kooperationsbereitschaft vergrößern. In jedem Betrieb muß bekannt sein, bei welchen Arbeitsgängen das Risiko einer Isocyanat - Intoxikation besonders groß ist. Regelmäßige Analysen von Luftproben sind dazu notwendig (25,143).

Grundsätzlich gilt, daß Isocyanat - Arbeitsplätze gut ventiliert sein müssen oder ein Dampfabzug die Isocyanat - Konzentration am Arbeitsplatz unter dem MAK - Wert hält. Schutzmasken sollten bei Aerosolen, Sprühverfahren und bei

Arbeit in höheren Temperaturen getragen werden. Beim Umfüllen und allgemein beim Hantieren sollten Schutzbrillen und Handschuhe benützt werden (142,204).

Am Arbeitsplatz ist ein striktes Rauch- und Eßverbot einzuhalten (25,109).

Schaumstücke, die nach der Herstellung weiterverarbeitet werden, müssen erst trocknen, da sonst beim Schneiden hohe Konzentrationen von Diisocyanaten, Aminen und halogenierten Kohlenwasserstoffen freiwerden können (26).

Schaumabfälle müssen unter Aufsicht im Freien gelagert werden, weil sie zur Selbstentzündung mit HCN - Bildung neigen. Eine Verbrennung wird dadurch unmöglich und vergrößert das Problem der Abfallbeseitigung (90,177).

Verschüttetes Isocyanat läßt man von Sägespänen aufsaugen, die man anschließend vergräbt, nicht verbrennt (50).

Die Arbeitsräume brauchen eine feuerbeständige Einrichtung, Feuerlöschmaterial muß stets zugänglich sein (91).

Behälter zur Lagerung von Isocyanaten wie Container oder Fässer können explodieren, wenn man das Eindringen von Wasser und die darauf folgende Entstehung von Kohlendioxyd nicht verhindert (199).

Ein Reinigungsmittel für kontaminierte Hände, Kleidung und Geräte ist DMSO (Dimethylsulfoxyd) (142).

Desmodur - Desmophen - Farben sollten als Etikett eine genaue Deklaration ihrer Zusammensetzung samt einer Aufstellung über erforderliche Schutzmaßnahmen bei ihrer Verwendung haben (178). Beim Gebrauch einer Pistole sollen Personen im Umkreis von drei Metern mit Augen- und Atemschutz und Schutzkleidung versehen sein (139).

8.4. KENNZEICHNUNG DER KOMPONENTEN

Die Farben auf Isocyanat - Basis sind frei verkäuflich, und somit ist jeder potentiell gefährdet. Immer noch enthalten viele Verpackungen über die Zusammensetzung des Inhalts keine Angaben.

Ein Test mit einem frei verkäuflichen Polyurethanschaum zeigte, daß bei seiner Herstellung Luftkonzentrationen bis 0,021 ppm entstehen.

Auch Allgemeinärzte sollten deshalb über die Schädlichkeit der Isocyanate unterrichtet sein, Aerosole sollten in die Liste der Bronchospasmus hervorrufenden Agentien aufgenommen werden (137).

9. TOXISCHE EIGENSCHAFTEN DER POLYMEREN

Die toxische Aktivität der Polymeren steht in keinem Verhältnis zu der der Monomeren und insbesondere der Isocyanate. Von vielen Autoren werden sie sogar als physiologisch inert bezeichnet (106,123,147,173,176,186,200,208).

9.1. SENSIBILISIERENDE WIRKUNG

Um die sensibilisierende Fähigkeit der Polyurethane zu erforschen, führte man hauptsächlich Patch - Tests mit Polyurethanschaum - Scheibchen durch.

Der erste Versuch von Hampton (61) lieferte keine positiven Resultate.

Zapp (206) befestigte derartige Scheibchen an 105 männlichen und 104 weiblichen Versuchspersonen, ließ sie 6 Tage lang tragen, dann nach einer Pause von 10 Tagen noch einmal 24 Stunden. In keinem Fall erfolgte eine Hautirritation. Bei 3 Personen war nach 6 Tagen ein Erythem erkennbar, das aber nicht eindeutig auf das Scheibchen zurückzuführen war. Der wiederholte Kontakt brachte keinerlei Reaktion. Er sah darin den Beweis, daß Polyurethane im auspolymerisierten Zustand nicht sensibilisierend auf die Haut wirken.

Auch die von Hodgson (70) und Dernehl (26) zum Teil wiederholt durchgeführten Hauttests brachten ausschließlich negative Ergebnisse.

Die gute Hautverträglichkeit der Polyurethane führte sogar dazu, sensibilisierende Materialien mit einem dünnen Lacküberzug zu versehen. In Österreich (67) wurden Brillengestelle aus Epoxidharzen hergestellt und zur Oberflächenvergütung und zum Schutz der Haut mit einem Polyurethan - Lack versehen, der bei seiner Analyse keine freien Isocyanat - Gruppen mehr zeigte (Österreichisches Kunststoffin-

stitut, Gutachten vom 16.2.1972). Man führte einen Epikutantest mit in Aceton gelöstem Optyl (= Epoxidharz) und Polyurethanlack an 100 Probanten beiderlei Geschlechts im Alter von 21 bis 80 Jahren durch, von denen 90 % Patienten einer Hautklinik waren. Die Reaktion wurde nach 24 und 48 Stunden abgelesen, danach wurde 14 Tage lang auf Sensibilisierungseffekte untersucht.

Nur in einem Fall fand eine generalisierte Reaktion statt, und zwar auf Optyl und Polyurethanlack. Es handelte sich hier um eine 80-jährige Patientin, die eben von einem generalisierten Hautausschlag geheilt war.

Das Versuchsergebnis zeigte, daß sowohl Optyl als auch Polyurethanlacke keine Hautschäden verursachen.

In der Literatur gibt es einen einzigen Fall, in dem es zu einer Polyurethan - Sensibilisierung kam (184). Eine Frau, die in einem Raum, in dem Stofftiere mit Moltopren (Polyurethanschaum) gefüllt wurden, arbeitete, litt unter rezidivierenden Pharyngitiden, Entzündungen des Gaumens, submukösen Blutungen und mäßiger Dyspnoe. Krankschreibungen brachten eine rasche Besserung der Beschwerden mit sich, jede Neuaufnahme der Arbeit führte aber zu Rückfällen.

Es wurde schließlich ein Epidermotest mit verschiedenen Allergenen durchgeführt. Das Ergebnis war allein für Polyurethane positiv.

9.2. GEFAHREN BEI DER WEITERVERARBEITUNG

Die Hauptgefahr bei der Weiterverarbeitung von Polyurethanen besteht im Freiwerden der verwendeten Ausgangsstoffe, z.B. beim Schneiden (8,40). Sind die Schäume noch nicht ganz trocken, können dabei Isocyanate und vor allem Amine in die Atmosphäre übergehen und die charakteristischen Erscheinungen am Respirationstrakt hervorrufen.

Derartige Affektionen wurden in der Tschechoslowakei beobachtet, als in einer Fabrik Polyurethanschäume auf Textilien angebracht wurden. 6 Arbeiter zeigten eine akute Irritation der oberen und unteren Luftwege mit Hyperämie und Ödem der sichtbaren Schleimhaut, Dyspnoe und Bronchospasmus. Die Untersuchung des FEV_1 bewies eine Beeinträchtigung der mechanischen Ventilation (93).

Ein weiteres Gesundheitsrisiko besteht bei der Herstellung von Lackdraht. Hier werden Drähte beschichtet, indem sie in erhitzte Polyurethanlacke getaucht werden, wobei die Arbeitstemperatur bis 300°C betragen kann. Mit der Infrarotspektroskopie war aber nachgewiesen worden, daß Isocyanate bereits bei Temperaturen zwischen 220 und 275°C freiwerden. Die respiratorischen Symptome von Drahtbeschichtern können also auf Isocyanate zurückgeführt werden (124).

Nicht zu vergessen sei aber auch die mechanische Irritation an Auge, Haut und Respirationstrakt durch die beim Sägen und Schneiden entstehenden feinsten Stäube (155). Neben der Kontrolle der Luftkonzentration an Isocyanaten ist also auch die Staubüberwachung von Bedeutung.

9.3. GEFAHREN BEI DER WEITERVERWENDUNG

Beweise für eine Schädigung durch fertig auspolymerisierte Polyurethane gibt es nicht. Dennoch weisen einige Autoren auf mögliche Gefahrenquellen hin.

Oettel (123) hält eine Vergiftung durch Polyurethane weder resorptiv noch peroral für möglich. Deshalb sieht er diesen Kunststoff auch als durchaus geeignet für Lebensmittelverpackungen an. Er betont aber, daß eine wichtige Voraussetzung dafür die Einhaltung eines entsprechenden Reinheitsgrades des Materials ist.

Auf einen Kontakt von Lebensmitteln mit Polyurethanschaum sollte aber verzichtet werden, da sich auch nach vollende-

ter Auspolymerisation noch Amine in den Poren befinden (142).

Bei der Verwendung als Lack für Kinderspielzeug besteht die Gefahr der peroralen Aufnahme von Polyurethanen, z.B. durch Belecken oder in den Mund nehmen. Obgleich dabei noch keine Vergiftung vorkam, ist sich Hampton (61) der Harmlosigkeit dieser Lacke nicht sicher.

Polyurethanschäume als Füllmaterial für Stofftiere, Bälle usw. zeigten keine Beeinträchtigung des Wohlbefindens bei Kindern.

9.4. GEFAHREN BEI POLYURETHAN - BRÄNDEN

Mit einer erhöhten Gesundheitsgefährdung durch Polyurethane ist bei Bränden dieser Kunststoffe zu rechnen. Neben einer extrem schnellen Ausbreitung des Brandes, sehr hohen Temperaturen und Explosionsgefahr entwickeln sich dabei auch toxische Verbrennungsprodukte (8). Die Gefährlichkeit der dabei freiwerdenden Isocyanate wird unterschiedlich bewertet. Seemann und Wölcke (159) betonen, daß grundsätzlich mit einer Gesundheitsgefährdung durch Diisocyanate zu rechnen ist und besondere Vorsicht beim Schweißen, Schneiden und ähnlichen Arbeitsverfahren geboten ist. Andere Untersucher (155,206) stellten jedoch bei Luftuntersuchungen fest, daß Cyanide, Amine, freie Isocyanate und Nitrogenoxyd unter der kritischen Schwelle bleiben und Kohlenmonoxyd für eine Intoxikation verantwortlich ist. Demnach wären Polyurethandämpfe nicht giftiger als andere Plastikdämpfe.

9.4.1. SELBSTENTZÜNDUNG

Polyurethanschaum - Brände können durch Selbstentzündung von Abfällen, von zu dicken Schaumkörpern, die in einem

Guß aus Standardtypen hergestellt wurden, oder bei nicht eingehaltenem vorgeschriebenen Mischungsverhältnis entstehen. Die Toleranz des Mischungsverhältnisses beträgt lediglich ± 1 % (142,177).

Zwei Fälle einer Selbstentzündung beschrieb Knop (90,91). In einem Moltopren herstellenden Betrieb wurde versehentlich ein Schaumstück von einem Meter mit zuviel TDI produziert, das deshalb als Abfall beiseite gelegt wurde. Nach 3 Stunden fing das Schaumstück zu Qualmen an, nach vermehrtem Luftzutritt kam es zu einer flammenden Verbrennung. Der TDI - Überschuß führte hier zu einer exothermen Nachreaktion, die nach 2 Stunden Temperaturen von 400 bis 500°C erreichte.

Im selben Betrieb kam ein Jahr später ein neuer Brand vor. Wegen eines Defektes an der Dosierpumpe wurden zu wenig Desmophen (Polyäther) und Desmorapid (tertiäres Amin) gefördert, ein teigiges Material blieb auf dem Förderband. Nach 3 Stunden entstand ein Brand, dessen Brandherd im Übergang zwischen gelungenem und mißlungenem Schaum lag.

Bei derartigen Bränden aufgrund falscher Mischung der Komponenten A und B ist ein Zuwenig an Desmophen wesentlich gefährlicher als ein Zuviel an Desmodur.

9.4.2. BRANDVERSUCHE

In 7 verschiedenen Verbrennungsversuchen unter O_2- Defizit wurde das Feuerrisiko durch Polyurethane erforscht. Es wurden dabei Bedingungen simuliert, wie sie bei einem Brand im Bergbau bestehen könnten. Die Ergebnisse unterstrichen ihre Gefährlichkeit : Polyurethane sind bereits mit kleinen Anzündern in Brand zu setzen, sowohl ein Schwelbrand als auch eine flammende Verbrennung können ablaufen. Die dabei entwickelten Temperaturen betragen durchschnittlich 1000°C und können ein Verbiegen von Stahlträgern verursa-

chen. Neben Kohlenmonoxyd entstehen hohe Konzentrationen an HCN (195).

Ein anderer Brandversuch wurde mit 3 verschiedenen Polyurethanschäumen durchgeführt :

Schaum I : Polyoxypropylen, MDI, Freon
Schaum II : Polyoxypropylen, Aminomethylphosphat (Feuerresistenz), MDI, Freon
Schaum III : Chlorierter Polyester, MDI, Freon

Die Ergebnisse zeigten, daß die einzelnen Komponenten bei folgenden Temperaturen signifikant reagieren :

- Aminomethylphosphat 150 - 170°C
- Polyoxypropylen 210 - 230°C
- MDI 200 - 250°C
- Chlorierter Polyester 200 - 250°C

Erstaunlich war, daß gerade der als feuerfest deklarierte Schaum die geringste Feuerresistenz zeigte (7).

9.4.3. TIERVERSUCHE

Daß die brennverzögernden Phosphate ein größeres Gesundheitsrisiko beinhalten als Polyurethane ohne eine derartige Ausrüstung, zeigte ein Tierversuch von Petajan (129). Er setzte Ratten den Gasen einer nicht flammenden Verbrennung von Polyurethanschäumen aus. Während es bei den dem nicht feuerbeständig ausgerüsteten Polyurethanschaum exponierten Tieren lediglich zu einem Anstieg des Carboxyhämoglobinspiegels kam, verursachten die Verbrennungsprodukte des brennverzögerten Polyurethans Grand mal - Anfälle und Todesfälle. Als dafür verantwortlich stellte sich das Verbrennungsprodukt 4-Äthyl-1-phospho-2,6,7-trioxabicyclo-(2.2.2.)-oktan-1-oxyd heraus.

McFarland (114) untersuchte die Wirkung von Polyurethan bzw. einem Gemisch aus Polyurethan und Nylon auf Ratten, indem er sie sowohl ihren nicht flammenden als auch ihren

flammenden Verbrennungsprodukten aussetzte. Seine erzielten Resultate deckten auf, daß der Rauch weniger reizend wirkt als die Pyrolyseprodukte und die Wirkung proportional zur Größe des verwendeten Kunststoffstückes ist.

Bei der Obduktion der Tiere fand man bei den Verbrennungsversuch - Ratten erst nach 72 Stunden geschwollene Bronchial- und Alveolarwände. Bei Pyrolyseversuch - Tieren fielen schleimig - gallertige granulierte Massen in den Bronchien und Alveolen der Ratten mit Polyurethan/Nylon - Exposition auf, während reines Polyurethan nur die Bronchien mit gelblichen Massen ausfüllte. Bei Polyurethan war die akute Asphyxie Todesursache, beim Gemisch das Lungenödem.

Bei einem letzten Tierversuch (205) wurden Ratten auf 650 bis 800°C erhitztem Polyurethanschaum ausgesetzt. Die Wirkung war wieder von der Größe des Schaumstückchens abhängig.

Gewicht	Luftkonzentration	Tierverhalten
1 g	CO 1,3 - 1,4 ppm, HCN 60 ppm	Tränen, Zittern
3 g	CO 3,3 - 3,8 ppm, HCN 60 - 100 ppm (Hb_{CO} bis 54 %)	
5 g	CO > 3,8 ppm, HCN > 100 ppm (tot: 2/4 bzw. 4/4)	Dyspnoe, Tränen, Unruhe, Gehschwierigkeiten, Exophthalmus, Keuchen, Krämpfe, Tod
10 g	CO 20 ppm, HCN > 100 ppm	wie bei 5 g; Tod aller Tiere
15 g	CO > 20 ppm, $O_2\downarrow$, HCN > 100 ppm,	wie bei 10 g

Bei einer Konzentration von CO > 8 ppm starben alle Ratten, während die letale Dosis für HCN 100 ppm übersteigen mußte. Deshalb war eine CO - Vergiftung als Todesursache anzusehen.

9.4.4. KASUISTIK

Eine Inhalation von Polyurethan - Verbrennungsprodukten kommt am häufigsten beim Löschen seiner Brände vor. Zwei derartige Unfälle wurden bisher veröffentlicht.

Nach einem Löschversuch einer Polyurethan produzierenden Fabrik klagten die Feuerwehrleute über pulmonale, gastrische und neurologische Symptome. Dabei bestand ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des Auftretens von Husten zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Einige bekamen eine leichte Bronchitis, die Verminderung der Lungenkapazität war aber nach 6 Monaten wieder aufgehoben. Welche freiwerdenden Gase für diese Reaktion verantwortlich waren, wurde nicht untersucht (115).

Bei einem Polyurethanbrand in der Sowjetunion erkrankten 12 der mit der Löschung beschäftigten Personen 2 bis 6 Stunden nach Exposition an Reizerscheinungen wie Husten, Dyspnoe und Entzündung der oberen Atemwege. Auch neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Tremor, Krämpfe und Bewußtlosigkeit wurden beobachtet. Hinzu kamen gastrointestinale Störungen. Als Ursache wurde eine Kombinationsschädigung durch TDI, CO und HCN angesehen (156).

9.5. IMPLANTATION IM TIERVERSUCH

Hauptziel der Implantationsversuche an Tieren war, den Metabolismus der Polyurethane im Körper zu erforschen, die Entzündungsreaktion in Kurzzeitversuchen kennenzulernen und durch Langzeitversuche die Frage der Karzinogenität

zu käären.

9.5.1. METABOLISMUS

Um den Metabolismus von im Körper befindlichem Polyurethan kennenzulernen, wurde Ratten ^{14}C - markiertes Polyurethan auf TDI - Basis ins Tibiamark injiziert, wonach die Tiere in regelmäßigen Abständen getötet wurden. In den ersten 25 Wochen war kein signifikanter Aktivitätsverlust zu verzeichnen, er blieb dann bis zur 82. bzw. 115. Woche kaum signifikant. Erst nach 2 Jahren war der Abfall deutlich. Seitenkettenmarkiertes Polyurethan war geringer von körpereigenen Abbausubstanzen angegriffen als am Ring markiertes (161).

9.5.2. ENTZÜNDUNG UND KARZINOGENESE

Der Beginn der Untersuchungen über das Verhalten des Körpers gegenüber Polyurethanen liegt in der ersten Hälfte der 60er-Jahre.

Auf der Suche nach einem idealen Material für Gefäß- und Herzklappenprothesen studierte man die biologischen Eigenschaften eines Polyäther - Polyurethans. Versuchstieren wurde Lycra in Haut, Leber und Eingeweide implantiert. Die Folge war eine leichte bzw. gar keine Fremdkörperreaktion und nach 4 Wochen noch kein Tumorwachstum (15).

Ein von Rigdon (148) durchgeführter Versuch zeigte eine intensivere Entzündungsreaktion. Er pflanzte Ratten und Mäusen festen und flexiblen Polyurethanschaum ein, außerdem Kontrollmaterialien. Die Polyurethanimplantate unterschieden sich von den anderen dadurch, daß bei ihnen zu der normalen Entzündungsreaktion noch eine massive Erythrozytenansammlung hinzukam und Hämosiderin anfiel. Wie die Erythrozyten die Kapillaren verließen, konnte nicht fest-

gestellt werden. Das Hämosiderin war noch 18 Monate nach der Implantation nachweisbar.

Die unterschiedliche Reaktionsweise verschiedener Versuchstiere war der Untersuchungsgegenstand einer weiteren Arbeit von Rigdon (149). Er implantierte Mäusen, Ratten und Kaninchen Polyurethanstücke subkutan. Seine Ergebnisse zeigten, daß Mäuse mit einer massiven Infiltration von polymorphkernigen Leukozyten an der Peripherie der Teilchen bis 550 Tage nach der Implantation reagieren, während diese Reaktion bei Ratten selten und bei Kaninchen gar nicht vorkommt. Seine Erklärung war die Möglichkeit verschiedener elektrischer Phänomene zwischen den Tiergruppen.

Auch die Akkumulation von Pigment aus abgebautem Polyurethan und zerstörten Erythrozyten war in der Höhe des Betrages signifikant verschieden.

Nur in der Maus fand sich eine Proliferation fibroblastenähnlicher Zellen, die vom angrenzenden Skeletmuskel ausging.

In seinem dritten Versuch (150) implantierte er Mäusen und Kaninchen Polyäthylen bzw. Polyurethan, um die Entzündungsreaktion auf Kunststoffe aufzudecken.

In Mäusen entwickelte sich ein Ödem mit Ansammlungen von Leukozyten, Fibroblasten und Monozyten, die phagozytotisch aktiv waren. Bei Kaninchen war das Ödem geringer, die Entzündung entsprach der bei Mäusen, hinzu kam allerdings die Einwanderung von Erythrozyten und die Entstehung von Riesenzellen.

Der Unterschied zwischen Polyurethan und Polyäthylen war, daß Polyurethan schneller von Entzündungszellen infiltriert wurde, bei Polyäther jedoch mehr Leukozyten auftraten.

Allgemein zeigt die Polyurethan - Entzündung Ähnlichkeit mit bakteriellen Entzündungen. Für die Unterschiede im Gewebeverhalten der einzelnen Tierarten hatte Rigdon keine genaue Erklärung, er bezog sie auf Unterschiede im artspe-

zifischen Eiweiß.

Einen Vergleich zwischen in vitro - und in vivo - Toxizität von Polyurethanen stellte Conning (24) an. Er arbeitete mit Ratten und einer Rattenmakrophagenkultur und dem Kunststoff in zwei Partikelgrößen. Die Ergebnisse des in vitro - Versuches waren, daß Polyurethan im Vergleich zu Polyester, Asbest und Aragonit eine mittlere letale Wirkung hat, wobei der feine Staub doppelt so letal war wie der grobe. Der in vivo - Versuch ergab, daß nur Polyurethane Fremdkörpergranulome bildeten. Es bestand eine direkte Beziehung zwischen Zytotoxizität in der Kultur und Fibrogenität im lebenden Tier. Diese Beziehung war unabhängig von der Form, Größe und Konzentration der Teilchen und dem phagozytischen Potential.

Als eine Besonderheit der Polyurethane sah Imber (80) an, daß sie nach der Implantation im Gegensatz zu anderen Kunststoffen eine Kapsel besaßen, mit der sie fest verbunden waren und die kapillarisiert und zellig infiltriert war.

Eine Lymphadenopathie und andere Organschäden konnte Lam (95) anhand eines Tierversuches mit intraabdominalen und intranasalen Polyurethanimplantaten in Ratten ausschließen. Im Abdomen kam es zu leichten Entzündungszeichen im umgebenden Gewebe, und in der Nase wurde zwar die Schleimhaut stark angegriffen, nicht aber der Knorpel.

Unter der Fragestellung, ob die Größe der Poren von Polyurethanschaum in einer Beziehung zur Karzinogenese stehen, untersuchte Salvatore (157) 1961 die Gewebereaktion von Ratten auf sechs verschiedene Schäume. Er stellte fest, daß die Füllung der Poren mit Bindegewebe, Gefäßen, Zellen und reifem Kollagen umso ausgeprägter war, je kleiner die Poren waren. Eine Größenabnahme des Implantats war bei kleinporigen Schäumen deutlicher.

Smith (164) implantierte Polyäther - Polyurethanschaum in tumorkranke Mäuse. Drei transplantable Tumoren wurden be-

nützt : der Mastzelltumor, der in Leber und Milz metastasiert und in durchschnittlich 13 Tagen zum Tode führt; das Melanom, bei dem nach 5 Wochen Lungenmetastasen auftreten; eine Leukämievariante, die sich infiltrierend und disseminierend ausbreitet.

Die Tumoren wurden zum Teil mit Polyurethanen gekoppelt implantiert, zum Teil im angrenzenden Gewebe bzw. vom Implantat entfernt lokalisiert.

Die Ergebnisse machten deutlich, daß der Tumor den Schwamm destruierte. Kontrolltiere ohne Polyurethane, aber mit Tumorzellen, zeigten keinen Unterschied im Tumorwachstum und im Verhalten der Tumorzellen.

Eine Karzinogenität konnte auch Dunaif (30) nicht nachweisen. Sein Polyurethanschaum wurde in der Nähe der Brustdrüsen von Mäusen lokalisiert. Nach einem Jahr war der Schaum zwar in Farbe, Form und Kunstitution verändert und mit dem angrenzenden Gewebe verwachsen, eine Tumorformation an der Brustdrüse und deren Umgebung war aber nicht zu entdecken.

Eine Sarkomentstehung in Ratten mit Polyester - Polyurethan - Implantaten, bei der aus Fremdkörperriesenzellen Tumorriesenzellen entstanden, beobachtete Schmitt (174). Dabei fiel auf, daß sie nur bei älteren Tieren vorkam, was eine Altersdisposition vermuten ließ. Er sah die Sarkomentstehung nicht als spezifisch für Polyurethane an, sondern erklärte sie mit dem Fremdkörperimplantat an sich.

Die Beziehung zwischen Alter und Tumorwachstum bzw. Implantatgröße und Tumorwachstum beschäftigte Paulini (125). Er fand heraus, daß Tumoren bei größeren Implantaten signifikant häufiger vorkamen und die Latenzzeit bei jungen Ratten signifikant länger war. Die Tumoren waren immer glatt begrenzt und ohne Organmetastasen, es handelte sich fast ausschließlich um polymorphzellige Sarkome.

Am intensivsten studierte Hueper (74 - 77) die Karzinoge-

nese der Polyurethane, und er betonte nachdrücklich ihre Gefährlichkeit, denn er stellte in seinen Tierversuchen, bei denen er Polyurethane in Scheiben-, Puder- und Schaumform implantierte, fest, daß bei allen Modifikationen Krebs am umgebenden Gewebe hervorgerufen wurde. Es kamen vor allem gallertige Adenokarzinome vor, aber auch Sarkome, beide mit der Tendenz zur Knochenneubildung. Die Adenokarzinome entstanden bevorzugt an der Caecalmucosa und an Kontaktstellen und verklebten mit der Intestinalwand. Bereits zehn Monate nach Implantation kam es zu einer retroperitonealen Ausbreitung ins kleine Becken.

Die allgemeine Tatsache, daß ein kleines oder perforiertes Implantat weniger karzinogen wirkt, war für Polyurethane nicht zutreffend. Schaum bildete mehr Tumoren als Puder oder Scheiben. Als Ursache der Karzinogenität nahm Hueper einen chemischen Effekt an.

Beim Vergleich von fünf Polyurethanvariationen gelang es ihm, eine orale Karzinogenität auszuschließen. Da es im Magen kein malignes Wachstum gab, im Caecum aber zahlreiche Adenokarzinome, schloß er auf eine Verschiedenheit der Abbauprodukte in Magen und Dickdarm bzw. auf eine verschiedene Ansprechbarkeit der jeweiligen Schleimhaut. Er rechnete die Latenzzeit der Krebsentwicklung von Ratten auf Menschen um und kam auf eine Dauer von 30 Jahren, was für eventuelle chirurgische Spätfolgen von Wichtigkeit ist.

10. THERAPIE

Die Therapie der Unfälle mit Isocyanaten bietet zwei Möglichkeiten :

- Sofortmaßnahmen am Unfallort
- Symptomatische Behandlung der entstehenden pathologischen Veränderungen.

10.1. SCHÄDIGUNG DES AUGES

Bei einer Schädigung des Auges durch Isocyanatspritzer sollte das Auge mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser oder verdünnter Kochsalzlösung gespült werden. Es empfiehlt sich, anschließend einen Arzt aufzusuchen (109).

10.2. SCHÄDIGUNG DER ATMUNGSORGANE

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Symptomatisch wird empfohlen :

Nach Reizung der Atmungsorgane durch Inhalation höherer Dosen sollte der Geschädigte zunächst mit Frischluft, Sauerstoff und Bronchodilatatoren behandelt werden. Beim Weiterbestehen der respiratorischen Symptome müssen Penicillin, Aludrin, Adrenalin und bei Bedarf Glykoside eingesetzt werden. Auch Vitamin B und Antihypertonika sollen eine Besserung herbeiführen (106,113,116,162).

Einen Asthmaanfall nach Isocyanat - Exposition behandelt man wie alle allergischen Asthmaanfälle mit Bronchodilatatoren, Corticoiden, Antihistaminika und Sauerstoff, wobei das Vermeiden der Neuexposition angestrebt werden muß (175).

10.3. SCHÄDIGUNG DER HAUT

Nach Hautkontakt mit TDI und anderen Isocyanaten empfiehlt sich gründliches, circa 15-minütiges Abwaschen der entsprechenden Stelle mit Wasser, 1,3 %iger Kochsalzlösung oder 30 %igem Isopropylalkohol, anschließend das Auftragen einer Fettsalbe (38,109,167)

10.4. SCHÄDIGUNG DES MAGEN - DARM - TRAKTES

Beim Verschlucken von Isocyanaten muß sofortiges Erbrechen herbeigeführt werden, danach soll der Patient Milch und Abführmittel zu sich nehmen (167).

11. DISKUSSION

Über die Polyurethane und ihre Herstellung aus Isocyanaten (Desmoduren) und Polyolen (Desmophenen) mit Hilfe von Addukten existieren seit Anfang der 50er-Jahre Untersuchungen, da diese Stoffe schon sehr früh arbeitsmedizinische Probleme lieferten. Dabei ist die physiologische Unbedenklichkeit der fertigen, ausgereiften Polyurethane nicht anzuzweifeln, geht man von einer korrekten Herstellung aus. Die Monomeren jedoch, insbesondere die Isocyanate, zwingen dazu, genaue Vorschriften für ihre Handhabung aufzustellen und einzuhalten, um das Risiko einer Gesundheitsschädigung weitgehend zu beseitigen.

Angesichts der relativ früh aufgetretenen ersten Krankheits- und auch Todesfälle, die meistens eindeutig auf die Isocyanate zurückzuführen waren, und auch der zahlreichen Veröffentlichungen, die schon vor 25 Jahren vor der Gefährlichkeit dieser Materialien warnten, ist es erstaunlich, daß bis Mitte der 60er-Jahre die Fälle einer Isocyanat - Schädigung dennoch keineswegs selten waren und auch in den letzten 10 Jahren nicht verhindert werden konnten. Dabei waren die Vorschriften über den zugelassenen Grenzwert der Isocyanat - Konzentration am Arbeitsplatz bereits seit 1961 so streng, daß bei ihrer Einhaltung die Zahl der Gesundheitsschäden viel geringer hätte sein müssen.

Man muß annehmen, daß die Hauptursache für das Auftreten des TDI - Syndroms darin liegt, daß die Isocyanate verharmlost werden, da sie schädigen, bevor sie bemerkbar sind, ihre Aggressivität auch in minimalen Konzentrationen also nicht bekannt ist und deshalb Schutzmaßnahmen nicht geboten oder wahrgenommen werden.

Die Beschwerden, die durch Isocyanate verursacht worden sein sollen, widersprechen oft den Kenntnissen über diese Stoffklasse. So sind Schädigungen von Organen wie der

Leber und Milz, der Nieren, des blutbildenden Systems und des Nervensystems wohl kaum auf eine Einwirkung von Isocyanaten zurückzuführen. Neben der Suche nach dem Verursacher unter den Addukten muß man deshalb auch davon ausgehen, daß sie anderer Genese sind, solange die Beziehung zu einem Rohstoff der Polyurethanherstellung nicht aufgedeckt ist.

Daß Isocyanate eine toxische Wirkung auf Schleimhäute haben, ist unbestritten. Eine sensibilisierende Wirkung wird ihnen von vielen Autoren jedoch zusätzlich zugeschrieben. Sie stützen sich darauf, daß es sich bei allen Arbeitern, die Symptome nach Isocyanat - Inhalation aufweisen, um Beschwerden handelt, die klinisch dem Bild eines Asthma - Anfalles bzw. eines chronischen Asthma bronchiale entsprechen. Die Irritation des Respirationstraktes steht also im Vordergrund. Bei Vermeidung des "Allergens" treten diese Beschwerden nicht mehr auf.

Es fehlt nicht an Untersuchungen, deren Ergebnisse die Sensibilisierungs - Theorie unterstützen sollen. Im Tierversuch konnte an Meerschweinchen eine Hautsensibilisierung auf TDI erzielt werden, aber an keiner anderen Spezies war dieses Ergebnis reproduzierbar (206,207). Zirkulierende Antikörper gegen Isocyanate waren selten nachweisbar. In einem in vitro - Versuch stellte Scheel (172) Antigene aus TDI und Eiweiß her und wies eine Antigen - Antikörper - Reaktion mittels Präzipitin - Ringtest, perkutaner Anaphylaxie bei Meerschweinchen, Ouchterlony - Platten und Immunelektrophorese nach. Daß sich derartige Antigene im Organismus bilden, scheint unmöglich, da die Isocyanate sehr reaktiv sind und folglich mit den Proteinen reagieren, mit denen sie den ersten Kontakt haben. Dies sind im Allgemeinen die Epithelien der Haut und der Schleimhäute, nicht die Plasmaproteine. Eine Injektion von TDI führt aber auch nicht zur Bildung von zirkulierenden Antikörpern, sondern bringt eine pharmakologische Reaktion (Fieber) mit sich.

Die Ergebnisse von Expositionstests veranlaßten ebenfalls viele Autoren, an die Möglichkeit einer Sensibilisierung zu denken. Testpersonen, die bereits Isocyanat - Kontakt gehabt hatten, reagierten auf eine erneute Exposition mit einem sofort eintretenden Asthmaanfall sogar bei minimalen Dosen, während Kontrollpersonen ohne vorherigen TDI - Kontakt keine Reaktion zeigten. Diese Versuchsdurchführung scheint aber deshalb nicht korrekt, weil eine Reaktion sowohl bei toxischer als auch allergischer Wirkung erst einige Wochen nach der ersten Exposition auftritt, die Kontrollpersonen also auf keinen Fall reagieren konnten. Die Folgerung, hier liege eine Sensibilität vor, ist außerdem noch verfrüht, da auch toxisch Geschädigte bei erneutem Kontakt weniger resistent sind.

Einen Beweis für den sensibilisierenden Effekt der Isocyanate sehen manche Untersucher darin, daß bei sinkender TDI - Konzentration am Arbeitsplatz auch die Zahl der "Sensibilisierten" abfällt. Selbstverständlich würde dann aber auch die Zahl der toxisch Geschädigten zurückgehen. Ein Abfall der Sputum - Histaminmenge bei sinkender Isocyanat - Konzentration ist allerdings nur mit dieser Theorie zu erklären.

Bei sehr vielen der sensibilisierten Personen bestanden noch andere Allergien, so daß an eine Disposition gedacht werden muß. Vorgeschädigte Atmungsorgane würden wohl aber auch eine toxische Wirkung eher angehen lassen. Mit der Allergie - Anamnese wäre jedoch die Eosinophilie zu erklären, die bei manchem Isocyanat - "Asthmatiker" auftritt.

Als einziger Test, der eine Sensibilisierung auf Isocyanate erkennen läßt, bringt der Lymphozytentransformationstest brauchbare Ergebnisse. Er fällt nur bei 15 % der als nicht sensibilisiert Betrachteten positiv aus, jedoch bei 80 % der Sensibilisierten.

Obgleich dieser Test nicht eindeutig ist, erscheint er doch relativ spezifisch. Deshalb wurde von einigen Unter-

suchern gefordert, daß ein positives Ergebnis dieses Tests als Beweis für eine Isocyanat - Sensibilisierung anerkannt werden sollte und diese Fälle in die Reihe der Berufskrankheiten laut BKV aufgenommen werden sollten, bis ein noch genauerer Test entwickelt ist.

Die Untersuchungen der Gegner der Sensibilisierungstheorie scheinen genauer zu sein, und ihre Ergebnisse lassen keine zweite Interpretation zu.

Nach Definition des allergischen Asthma bronchiale gehören zu einem Anfall folgende Symptome :

- Atemnot mit vor allem exspiratorischer Dyspnoe, herbeigeführt durch :
- spastische Kontraktion der feinen Bronchialäste;
- Schleimhautschwellung (kapilläre Blutstauung und chronische Bronchitis);
- Absonderung eines zähen Schleimes aus den Bronchialdrüsen;
- als Folge ein Emphysem, das zusammen mit der chronischen Bronchitis zur Herzinsuffizienz führt;
- eine Eosinophilie von 10 - 30 %, deren Maximum am Ende des Anfalls liegt.

Schon in den 50er-Jahren zeigten Friebel und Lüchtrath (43) in einem Versuch mit Meerschweinchen auf, daß die Lungenveränderungen nach einer Inhalation von TDI den oben beschriebenen nicht entsprechen. Obgleich das klinische Bild (Atemnot, exspiratorische Dyspnoe, Cyanose) mit dem eines allergischen Asthmaanfalls identisch ist, zeigt sich morphologisch an den Lungen eine Fixation des Epithels im Sinne der histologischen Technik und ohne Entzündungszeichen, wobei eine Kontraktion der Bronchialmuskulatur weitgehend ausbleibt. Daraufhin bilden sich herdförmige Nekrosen im Epithel und ein Granulationsgewebe, das die Bronchiallichtungen teilweise ausfüllt und somit

zur Obstruktion führt. Die Epithelien regenerieren hyper- und metaplastisch. Die Folgen davon sind Dyspnoe, Lungenemphysem, sekundäre eitrige Bronchitiden, der Endzustand entspricht einer Bronchiolitis obliterans. Eine Therapie mit Broncholytika ändert das Krankheitsbild kaum.

Dieselben morphologischen Veränderungen nach TDI - Inhalation wurden in anderen Studien bestätigt (31,35,121, 122).

Nicht nur die Morphologie der Lungen entspricht nicht der eines allergischen Asthmas, auch die Serologie verhält sich anders. Außer des einigermaßen beständigen Lymphozytentransformationstests fallen alle immunologischen Untersuchungen negativ aus, die eine Sensibilisierung bestätigen könnten. Zirkulierende Antikörper konnte kaum ein Untersucher nachweisen, wobei positive Ergebnisse zum Teil angezweifelt werden müssen. Ein Nachweis der Resorption bzw. des Metabolismus von Isocyanaten im Organismus fehlt bis heute ganz. Selbst Versuche mit radioaktiv markierten Isocyanaten konnten ihn bis jetzt nicht erbringen. Bei der Reaktivität des Moleküls ist eine Resorption aber auch nicht zu erwarten.

Eine Sensibilität nach einer Isocyanat - Exposition kann sich aber dann entwickeln, wenn nach Ersatz des geschädigten Flimmerepithels durch Plattenepithel dieses sekundär durch Bakterien besiedelt wird und der Organismus gegen diese Krankheitserreger bzw. ihre Stoffwechselprodukte eine Allergie entwickelt.

Da die Argumente der Autoren, die den Isocyanaten einen rein toxischen Effekt zuschreiben, überzeugender sind, mit den üblichen Labormethoden eine Sensibilisierung durch Isocyanate nicht nachweisbar ist und geeignetere Verfahren bis heute noch nicht entwickelt werden konnten, gehört das durch Isocyanate verursachte "Asthma" nicht zu den in der Berufskrankheitenverordnung (BKV) aufgeführten Berufskrankheiten. Vielmehr handelt es sich nach Nummer 41 der

Anlage zur 7. Berufskrankheitenverordnung beim Isocyanat - "Asthma" um ein nicht allergisches, sondern toxisch verursachtes Bronchialasthma, dessen Zustandsbild dem echten allergischen Asthma zwar ähnlich ist und das sich auch bei jedem erneuten Kontakt wiederholt, aber eben keinesfalls auf einer allergischen Reaktion beruht (190).

Die Unsicherheit in der Trennung der beiden Krankheitsbilder "allergisches Asthma bronchiale - asthmatoide Bronchitis" spiegelt sich auch im Verhältnis der Anzeigen wegen Entschädigung von Berufsasthma und der Zahl ihrer Anerkennung wider. Die Berufsbedingtheit wurde nur in 17,8 % der Fälle anerkannt; in 6,6 % gewährten Versicherungsträger Leistungen. Die Zahlen beziehen sich auf den Zeitraum zwischen 1955 und 1962 und betreffen das beruflich bedingte Asthma ganz allgemein (194).

Da die versicherungsmedizinische Abgrenzung zwischen dem allergischen Asthma und der asthmatoiden Bronchitis so schwierig war, wurde in der Verordnung zur Änderung der Siebenten Berufskrankheiten - Verordnung (189) eine Trennung dieser ätiologisch verschiedenen Krankheitsbilder veranlaßt. Deshalb gibt es nun unter Nummer 43 der Anlage 1 (Obstruktive Atemwegserkrankungen) die Unterteilung in allergisierende Stoffe (4301) und chemisch - irritativ oder toxisch wirkende Stoffe (4302), zu denen die Isocyanate gehören.

Neben der Klärung der Frage, wie das Isocyanat - "Asthma" einzuschätzen sei, war das Verhältnis zwischen Lungenfunktionsveränderungen bei Isocyanat - Arbeitern ein weiterer Gesichtspunkt, der das Interesse zahlreicher Autoren fand. Beim Vergleich der Arbeiten fallen allerdings die sehr unterschiedlichen Resultate auf, die bei ähnlicher Fragestellung und vergleichbarem Versuchsaufbau erzielt wurden. So variieren die Angaben über den TDI - Wert, der zu einem Abfallen der Lungenkapazität führt, stark. Während bei Peters (130-134,136,138) die exspiratorische Sekunden-

kapazität schon bei durchschnittlich 0,0002 ppm nach einem Arbeitstag signifikant vermindert ist, waren bei anderen Autoren auch bei höheren Konzentrationen keine signifikanten Veränderungen feststellbar. Ehrlicher (36) berichtet sogar, daß bei Arbeiten in einer TDI - Luftkonzentration von 0,116 ppm mit Maxima bis 0,3 ppm kein schädigender Effekt beobachtet wurde.

Diese verschiedenen Ergebnisse haben sicher Ungenauigkeiten in der Messung der Isocyanat - Konzentration durch verschiedene Meßmethoden oder ein Übersehen kurzzeitiger Konzentrationsanstiege als Ursache. Außerdem dürfte die Empfindlichkeit der Geräte zur Messung der Lungenfunktion verschieden gewesen sein; zahlreiche Autoren versuchten nicht einmal, die Konzentration der Isocyanate in der Luft zu ermitteln, bei der sie ihre Beobachtungen machten, und gingen nur vom subjektiven Befinden der Arbeiter bzw. Versuchspersonen aus.

Man sollte aber davon ausgehen, daß schon minimale Dosen ausgeprägte Symptome verursachen können. So könnte man trotz der unterschiedlichen veröffentlichten Versuchsergebnisse zur Bedingung machen, bereits die kleinsten Isocyanat - Werte, die bei einem Autor noch eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens zur Folge hatten, zu beachten. Die darauf basierende Festsetzung der maximalen Arbeitsplatzkonzentration, wie es der neue Vorschlag aus den Vereinigten Staaten vorsieht, wäre wohl die nützlichste Erkenntnis, die man aufgrund der Forschungsergebnisse ziehen könnte.

12. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 208 internationalen Veröffentlichungen, die zur Frage der Gesundheitsschädigung durch Polyurethane einen Überblick über die Weltliteratur vermitteln, wobei die Problematik der Herstellung von Polyurethanen dominiert, wird der neueste Stand der Kenntnisse über dieses Polymer, seine Monomeren sowie der Addukte ermittelt.

Isocyanate

Die Schädlichkeit der Isocyanate wird sehr unterschiedlich bewertet.

Eine Exposition führt hauptsächlich zur Inhalation dieser Schadstoffe. Folgeerscheinungen treten nach 1 bis 8 Wochen auf und äußern sich als Konjunktivitis, Augentränen, Rhinitis, Pharyngitis, Reizung der Haut und der Schleimhaut der Atemwege, nächtliches und morgentliches Husten, Sputum, Retrosternalschmerz, Bronchitis, Bronchiolitis obliterans und als gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Fälle einer Sensibilisierung mit Asthma bronchiale kommen vor. Vier Todesfälle sind bekanntgeworden.

Die Symptome sind konzentrationsabhängig.

Der in der BRD zur Zeit geltende MAK - Wert beträgt 0,02 ppm, wird von den meisten Autoren aber als zu hoch eingeschätzt.

Polyole

Eine Beeinträchtigung der Gesundheit durch Polyole (Polyestertyp; Polyäthertyp) ist nicht bekannt.

Addukte

Unter den Addukten nehmen die Amine eine besondere Stellung ein. Sie werden als Katalysatoren und Kettenverlängerer eingesetzt und verursachen eine Reizung und Verät-

zung der Augen, reversible Corneaödeme und wirken durch Blockade der parasympathischen Ganglien mydriatisch.

Polymeren

Die Polymeren sind nur in noch nicht auspolymerisiertem und nicht getrocknetem Zustand, bei thermischer Zersetzung und bei der Weiterverarbeitung mit Staubentwicklung gesundheitsschädlich. Implantate im Tierversuch lassen eine Karzinogenität nicht ausschließen.

Präventivmaßnahmen

Eine Arbeiterauswahl mit dem Ziel, Allergiker und Personen mit Erkrankungen des Respirationstraktes auszuschließen, ist empfehlenswert. Einstellungsuntersuchungen und regelmäßige Kontrollen der Lungenkapazität sind notwendig. Isocyanate mit niedrigem Dampfdruck verursachen seltener Schädigungen. Der MAK - Wert darf nicht überschritten werden. Eine Aufklärung der Isocyanat - Arbeiter über mögliche Gefahren, richtige Handhabung, und eine genaue Kennzeichnung der Komponenten ist unerläßlich.

13. LITERATURVERZEICHNIS

1 - ADAMS, W.G.:
Lung function of men engaged in the manufacture of tolylene diisocyanate (TDI).
Proc Roy Soc Med 63, 378-379 (1970)

2 - ADAMS, W.G.:
Long - term effects on the health of men engaged in the manufacture of tolylene diisocyanate.
Brit J Ind Med 32, 72-78 (1975)

3 - AVERY, A.B.; STETSON, D.M.; PAN, P.M.:
Immunological investigation of individuals with toluene diisocyanate asthma.
Clin Exp Immun 4, 585-596 (1969)

4 - BAADER, E.W.:
Erkrankungen durch die neuen Lacke und Kunststoffe auf Desmodur - Basis.
Kongressbericht Nordwestd. Ges. Inn. Med. 45, S. 30 (Göttingen 1955)

5 - BAADER, E.W.:
Lungenschäden durch Isocyanate.
Med Sachverständ 52, 128-130 (1956)

6 - BAADER, E.W.:
Einige neue Probleme der Gewerbepathologie.
Arbeitsmedizin in Europa, Beiheft 3, 172-185 (1956)

7 - BACKUS, J.K.:
Thermal degradation of rigid urethane foams.
J Cellular Plastics 1, 178-185 (1965)

8 - BARBIER, M.:
Risques présentés par la mise en oeuvre des mousses de polyuréthane.
Cah notes doc 71, 169-176 (1973)

9 - BAYER, O.:
Das Di - Isocyanat - Polyadditionsverfahren (Polyurethane).
Angew Chem Bln 59, 257-272 (1947)

10 - BECKER, R.:
Toxische Eigenschaften der Polyurethane und ihrer Rohstoffe.
P K 19, 645-647 (1972)

11 - BECKER, R.:
Polyurethane.
Fachbuchverlag Leipzig, 1973

12 - BERKA , J.; PASPISILOVA, E.:
Toluendiisocyanatkonzentrationen bei der Herstellung von weichem Polyurethanschaum.
Prac Lek 18, 301-304 (1966)

13 - Betriebspolyklinik VEB Synthesewerk Schwarzheide/DDR (OA Dr. Winkler):
Information über Toxikologie und Arbeitsmedizin der Polyurethane.
Sonneberg - Erfurt, 1972

14 - BLAKE, B.L.:
Pulmonary opacities resulting from di-isocyanate exposure.
J Coll Radiol Aust 9, 45-48 (1965)

15 - BORETOS, J.W.; PIERCE, W.S.:
Segmented Polyurethane : A new elastomer for biomedical applications.
Sci 158, 1481-1482 (1967)

16 - BOSSHARD, R.:
Die gewerbemedizinischen Aspekte der beruflichen Gefahren im Malergewerbe.
Z Unfallmed Berufskr 52, 218-235 (1959)

17 - BRUCKNER, H.C.; AVERY, S.B.; STETSON, D.M.; DODSON, V.N.; RONAYNE, J.J.:
Clinical and immunologic appraisal of workers exposed to diisocyanates.
Arch envir Hlth 16, 619-625 (1968)

18 - BRUGSCH, H.G.; ELKINS, H.B.:
Toluene di-isocyanate (TDI) toxicity.
New Engl J Med 268, 553-557 (1963)

19 - BUIST, J.M.:
Isocyanates in industry.
Proc Roy Soc Med 63, 365-367 (1970)

20 - BUIST, J.M.; LOWE, A.:
The chemistry of polyurethanes and their applications.
Ann Occ Hyg 8, 143-162 (1965)

21 - BUNGE, W.; EHRLICHER, H.; KIMMERLE, G.:
Arbeitsmedizinische Aspekte der Verarbeitung von Lacksystemen im Spritzverfahren.
Verlag für Medizin Dr. Ewald Fischer, Heidelberg, 1976

22 - CHIZHIKOV, V.A.:
Materialien zur Begründung des MAK - Wertes von Toluylendiisocyanat.
Gig Sanit 28, 6, 6-15 (1963)

23 - CHLUD, K.; BAZANT, F.:
Ein Fall von Vergiftung mit Desmodur 15 (Naphthylen-1,5-diisocyanat) bei der Herstellung des Kunststoffes Vulkollan.
Wien med Ws 113, 29/30, 584-586 (1963)

24 - CONNING, D.M.; HAYES, M.J.; STYLES, J.A.; NICHOLAS, J.A.:
Comparaison between in vitro toxicity of dusts of certain polymers and minerals and their fibrogenicity.
Inhaled Part Vap 3, 499-506 (1970)

25 - Criteria of a recommended standard ... Occupational exposure to toluene diisocyanate.
National Institute of Occupational Safety and Health, Publication No. HSM 73-11022 (1973)

26 - DERNEHL, C.U.:
Health hazards associated with polyurethane foams.
J occup Med 8, 59-62 (1966)

27 - Deutsche Forschungsgemeinschaft:
MAK - Werte. Toxikologisch - arbeitsmedizinische Begründungen.
Verlag Chemie, Weinheim, 1972

28 - DODSON, V.N.:
Asthma and toluene di-isocyanate exposure.
J occup Med 8, 81-83 (1966)

29 - DODSON, V.N.:
Isocyanate anhelation.
J occup Med 13, 238-241 (1971)

30 - DUNAIF, C.B.; STUBENBORD, W.T.; CONWAY, H.:
Observations on subcutaneously implanted polyurethane sponge in mice.
Surg Gyn Obstet 117, 454-458 (1962)

31 - DUNCAN, B.; SCHEEL, L.D.; FAIRCHILD, E.J.; KILLENS, R.; GRAHAM, S.:
Toluene diisocyanate inhalation toxicity: Pathology and mortality.
Am ind hyg ass J 23, 447-456 (1962)

32 - DUROUX, J.:
A propos des asthmes professionnelles d'origine chimique.
Cah Med inter Prof 14, 53/54, 35-41 (1974)

33 - EHRLICHER, H.:
Reizgasvergiftungen; in Baader, E.W.(Hrsg.): Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin II.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München, 1961, S. 339-390

34 - EHRLICHER, H.:
Werksärztliche Erfahrungen bei der Herstellung von Kunststoffen.
Arbeitsmed Sozialmed Arbeitshyg 1, 113-119 (1966)

35 - EHRLICHER, H.:
Klinik und Pathologie der Diisocyanatvergiftungen.
Pneumonologie 150, 155-160 (1974)

36 - EHRLICHER, H.; PILZ, W.:
Industriehygienische und arbeitsmedizinische Maßnahmen bei der Verwendung von Isocyanaten (Desmodur) und die analytische Bestimmung einiger aromatischer Isocyanate, Teil I.
Arb Sch 12, 276-278 (1956)

37 - EHRLICHER, H.; PILZ, W.:
Industriehygienische und arbeitsmedizinische Maßnahmen bei der Verwendung von Isocyanaten (Desmodur) und die analytische Bestimmung einiger aromatischer Isocyanate, Teil II.
Arb Sch 13, 7-9 (1956)

38 - EICH, J.:
Arbeitssicherheit beim Umgang mit Zweikomponenten - Kunststoffen.
Zbl A Med 10, 205-212 (1960)

39 - EITEL, K.:
Polyfunctional isocyanates in the leather industry.
Das Leder 4, 234-240 (1953)

40 - ELKINS, H.B.; McCARL, G.W.; BRUGSCH, H.G.; FAHY, J.P.:
Massachusetts experience with toluene diisocyanate.
Am ind hyg ass J 23, 265-272 (1962)

41 - FILATOVA, V.S.; BABOCKINA, M.S.; KURANDO, T.B.:
Problems of industrial hygiene and the state of health in workers of diisocyanate production plants.
Gig Tr prof Zabol 6, 11, 25-31 (1962)

42 - FITZPATRICK, M.; CRAFT, R.; WARREN, J.W.; LAIRD, F.H.; WATSON, H.A.; HARRIS, E.J.; BEATTY, R.L.; SCHEEL, L.D.:
An industrial hygiene survey of polyurethane foam applications in an underground mine.
Am ind hyg ass J 25, 569-577 (1964)

43 - FRIEBEL, H.; LÜCHTRATH, H.:
Zur Wirkung von Toluylen - Diisocyanat (Desmodur T) auf die Atemwege.
Arch exp Path Pharm 227, 93-110 (1955)

44 - FRIEBEL, H.; LÜCHTRATH, H.:
Gesundheitsschäden durch neuartige Lacke und Schaumstoffe.
D med Ws 81, 24, 980-981 (1956)

45 - FUCHS, S.; VALADE, P.:
Etude clinique et expérimentale sur quelques cas d'intoxication par le Desmodur T (Diisocyanate de Toluylène 1-2-4 et 1-2-6).
Arch Mal Prof 12, 191-196 (1951)

46 - FUNKE , W.; HAMANN, K.:
Die Bestimmung von flüchtigem Isocyanat bei Desmophen - Desmodur - Anstrichen.
F L 64, 120-125 (1958)

47 - GAFFURI, E.; BRUGNONE, F.:
Patologia respiratoria da isocianati nei verniciatori.
Med Lav 62, 151-157 (1971)

48 - GANDEVIA , B.:
Studies of ventilatory capacity and histamine response during exposure to isocyanate vapour in polyurethane foam manufacture.
Brit J Ind Med 20, 204-209 (1963)

49 - GANDEVIA, B.:
Respiratory symptoms in men exposed to isocyanate vapour.
Austr Ann Med 13, 157-166 (1964)

50 - GANZ, H.; MAGER, E.:
Gesundheitsschäden durch den Schaumstoff Moltopren.
Zbl A Med 4, 42-44 (1954)

51 - GAULTIER, M.; EFTHYMIOU, M.L.; DIAMANT-BERGER, O.; GERVAIS, P.:
Allergie respiratoire dans l'industrie des matières plastiques; intérêt diagnostique du test de transformation lymphoblastique.
Arch Mal prof 35, 313-315 (1974)

52 - GERRITSEN, W.B.:
Asthma door beroepsinvloeden, in het bijzonder door isocyanaten.
Chem Weekbl 51, 269-270 (1955)

53 - GERVAIS, P.:
Principles manifestations pathologiques observées dans le travail des matières plastiques.
Rev belge Mat Plast 3, 211-214 (1965)

54 - GERVAIS, P.:
L'asthme professionel dans l'industrie des matières plastiques.
Poumon Coeur 22, 497-511 (1966)

55 - GLASS, W.S.; THOM, N.G.:
Respiratory hazards associated with toluene diisocyanate in polyurethane foam productions.
N Z med J 63, 642-647 (1964)

56 - GOLDBLATT, M.W., in Merewether, E.R.A. (Ed.):
Industrial Medicine and Hygiene, Vol. III.
Butterworth, London, 1956, S. 421-429

57 - GREIF, S.:
Vergiftung bei Arbeiten mit Kunststoffen.
Wien med Ws 116, 483-487 (1966)

58 - GRIM, K.E.; KNOX, R.E.:
Factors influencing hazards in isocyanate foam - spraying.
Am ind hyg ass J 27, 62-67 (1966)

59 - GRONEMEYER, W.:
Das gewerbliche Asthma.
D med Ws 83, 30-39 (1958)

60 - HAMA, G.M.:
Symptoms in workers exposed to isocyanates.
Am ind hyg ass J 16, 232-233 (1957)

61 - HAMPTON, H.A.; HURD, R.:
Organic polyisocyanates - their use in the surface - coatings industry.
J Oil Col Chem Ass 39, 609-622 (1956)

62 - HAMPTON, H.A.; HURD, R.; SHEARING, H.J.:
Recent developments in polyurethanes.
J Oil Col Chem Ass 43, 96-123 (1960)

63 - HASSMANN, P.:
Atemwegsschäden bei der Polyurethanschaumherstellung.
Prac Lek 20, 105-108 (1968)

64 - HASSMANN, P.:
The health status of workers handling diphenyl-methane-2,4-diisocyanate (MDI).
Prac Lek 25, 242-244 (1973)

65 - Hazards of diisocyanate.
Lanc I, 32-33 (1966)

66 - HENSCHLER, D.; ASSMANN, W.; MEYER, K.O.:
Zur Toxikologie der Toluendiisocyanate.
Arch Tox 19, 364-387 (1962)

67 - HERZBERG, J.:
Untersuchungen über einen neuen Epoxidkunststoff, "Optyl", zur Herstellung von Brillenfassungen.
Berufs Derm 21, 1-6 (1973)

68 - HERZOG, G.; PLETSCHER, A.:
Die Wirkung von industriellen Reizgasen auf die Bronchialschleimhaut des Menschen.
Schw med Ws 20, 447-448 (1955)

69 - HILL, R.N.:
A controlled study of workers handling organic diisocyanates.
Proc Roy Soc Med 63, 375 (1970)

70 - HODGSON, G.:
The effects on the skin of some new adhesives and laminating materials.
Brit J Derm 72, 95-104 (1960)

71 - HÖCHTLEN, A.:
Kunststoffe aus Polyurethanen.
Ku Sto 40, 221-232 (1950)

72 - HOLLENBERG, C.; MACOOMB, R.K.; TROTT, J.R.; ZINGG, W.:
An investigation of polyurethane foam in experimental animals.
Can J Surg 6, 371-382 (1963)

73 - HOLMQUIST, C.E.; LUNDGREN, K.D.; SWENSSON, A.:
Respiratorische Symptome bei Polyurethan - Arbeitern.
Svenska Läk Tidn 50, 1839-1848 (1953)

74 - HUEPER, W.C.:
Polyurethane plastic foam for fractures.
J A M A 173, 860 (1960)

75 - HUEPER, W.C.:
Experimental production of cancer by means of implanted polyurethane plastic.
Am j clin path 34, 328-333 (1960)

76 - HUEPER, W.C.:
Cancer induction by polyurethane and polysilicone plastics.
J nat Canc Inst 33, 1005-1027 (1964)

77 - HUEPER, W.C.; CONWAY, W.D.:
Chemical Carcinogenesis and Cancers.
C.C. Thomas, Springfield (Ill.), 1964

78 - Hygienic Guide Series:
Toluene-2,4-diisocyanate.
Am ind hyg ass qu 18, 370-371 (1957)

79 - Hygienic Guide Series:
Toluene Diisocyanate (Tolylene Diisocyanate, TDI).
Am ind hyg ass J 28, 90-94 (1967)

80 - IMBER, G.; SCHWAGER, R.G.; GUTHRIE, R.H.; GRAY, G.F.:
Fibrous capsule formation after subcutaneous implantation of synthetic materials in experimental animals.
Plast reconstr Surg 54, 183-186 (1974)

81 - International Isocyanate Institute, INC - Occupational Health Subcommittee (USA):
Toluene Diisocyanate (TDI) - Proposed Exposure Standard. 1975, pp 66

82 - IZYCKI, J.; AMMER, D.:
Beurteilung des Gesundheitszustandes der bei der Herstellung von Polyurethanschwamm eingesetzten Arbeiter.
Med Prac 22, 103-110 (1971)

83 - JANSSON, H.; SCHULTHEISS, E.:
Überempfindlichkeit gegenüber Dioxyphenylhexan (= Hexylresorzin).
Berufs Derm 7, 287-290 (1959)

84 - JENNINGS, G.H.; GOWER, N.D.:
Thrombocytopenic purpura in toluene diisocyanate workers.
Lanc I, 406-408 (1963)

85 - JOHNSTONE, R.T.:
Toluene-2,4-diisocyanate clinical features.
Ind Med Surg 26, 33-34 (1957)

86 - JULLIEN, G.; MATHIAS, A.; FECCI, R.; JOUGLARD, J.:
L'emploi des polyuréthanes dans le bâtiment, risques pathologiques et prévention.
Arch Mal prof 31, 44-46 (1970)

87 - KESSLER, R.D.:
Pulmonary sensitization to toluene diisocyanate.
J occup Med 2, 143 (1960)

88 - KIMMERLE, G.; EBEN, A.:
Zur Toxizität von Methylisocyanat und dessen quantitativer Bestimmung in der Luft.
Arch Tox 20, 235-241 (1964)

89 - KLAVIS, G.; SCHULZ, L.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über Desmodur 15.
Arch Tox 17, 338-346 (1959)

90 - KNOP, W.:
Selbstentzündung von Schaumstoffabfällen.
Zbl A Med 10, 216-217 (1960)

91 - KNOP, W.:
Nochmals Selbstentzündung von Schaumstoffabfällen.
Zbl A Med 11, 250-252 (1961)

92 - KONZEN, R.B.:
Human response to low concentrations of p,p-Diphenylmethane diisocyanate (MDI).
Am ind hyg ass J 27, 121-127 (1966)

93 - KOPECNY, J.; SEVCIK, M.:
Affection of workers handling polyurethanes.
Prac Lek 16, 167-168 (1964)

94 - KUNTZ, W.D.; McCORD, C.P.:
Polymer - fume fever.
J occup Med 16, 480-482 (1974)

95 - LAM, W.K.; GOSS, A.N.; McCLEAVE, D.J.:
Tissue reaction to cuffed tube materials.
Anaesth intensive care 2, 260-265 (1974)

96 - LEICHNITZ, K.:
Prüfröhrchen - Taschenbuch.
Drägerwerk AG Lübeck, 1973, S. 114-115

97 - LeROY, J.; LAPP, N.:
Physiological changes as diagnostic aids in isocyanate exposure.
Am ind hyg ass J 32, 378-382 (1971)

98 - LeSAGE, R.:
La toxicité des isocyanates.
Conc méd 4, 85-88 (1963)

99 - Les isocyanates (TDI - MDI).
Data Sheat 489.
Nat Saf News 81, 24-26 (1960)

100 - LEUPOLD, F.:
Beitrag zur Frage der Schädigung durch Isocyanate.
Ärztl Ws 15, 74-76 (1960)

101 - LINAWEAVER jr., P.G.:
Prevention of accidents resulting from exposure to high concentrations of foaming chemicals.
J occup Med 14, 24-30 (1972)

102 - LOWE, A.:
The chemistry of isocyanates.
Proc Roy Soc Med 63, 367-368 (1970)

103 - MALTEN, K.E.; ZIELHUIS, R.L.:
Industrial Toxicology and Dermatology in the Production and Processing of Plastics.
Elsevier Monographs on Toxic Agents, Amsterdam - London - New York, 1964, pp 85-101

104 - MALTEN, K.E.:
Occupational dermatoses in the processing of plastics.
Trans St John's Hosp Derm Soc 59, 78-113 (1973)

105 - MANDARINO, M.P.:
Chemical Osteosynthesis in Orthopaedic Surgery.
C.C. Thomas, Springfield (Ill.), 1960

106 - MANTZ, J.M.; BLOCH, R.; MEUNIER-CARRUS, J.:
Manifestations asthmatiques dues à l'inhalation d'un isocyanate (Desmodur T). A propos de 66 observations.
Rev franç Allerg 6, 14-26 (1966)

107 - MANTZ, J.M.; HAMMANN, B.; TEMPE, J.D.; MEYER, A.:
L'asthme aux isocyanates.
Arch Mal prof 28, 673-676 (1967)

108 - MARCALI, K.:
Microdetermination of toluene diisocyanates in atmosphere.
Anal Chem 29, 552-558 (1957)

109 - MARCHAND, M.; VOISIN, C.; JACOB, M.; SAVINEL, E.; MASURE, J.:
Bronchopneumopathie par inhalation d'isocyanate.
Arch Mal prof 24, 381-384 (1963)

110 - MARKHAM, T.N.:
Sensitivity to toluene diisocyanate in an adhesive.
J occup Med 9, 471-473 (1967)

111 - MARSHALL, W.L.:
Polyurethane foam, a new salvage tool.
US Naval Institute Proceedings, 132-135 (1969)

112 - MASTROMATTEO, E.:
Recent occupational health experiences in Ontario.
J occup Med 7, 502-511 (1965)

113 - MAXON, F.C.:
Respiratory irritation from toluene diisocyanate.
Arch envir Hlth 8, 755-758 (1964)

114 - McFARLAND, H.N.; LEONG, K.J.:
Hazards from the thermodecomposition of plastics.
Arch envir Hlth 4, 591-597 (1962)

115 - McKERROW, C.B.:
Symptoms and lung function following acute and chronic exposure to toluene diisocyanate.
Proc Roy Soc Med 63, 376-378 (1970)

116 - MOESCHLIN, S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971

117 - MUNN, A.:
Experiences with diisocyanates.
Trans Assoc industr Med Off 9, 134-138 (1960)

118 - MUNN, A.:
Hazards of isocyanates.
Ann occ Hyg 8, 163-169 (1965)

119 - MUNN, A.:
Contribution to Symposium on Isocyanates.
Proc Roy Soc Med 63, 372 (1970)

120 - National Institute for Occupational Safety and Health:
Occupational exposure to toluene diisocyanate.
NIOSH, 1973, pp 97

121 - NIEWENHUIS, R.; SCHEEL, L.; STEMMER, K.; KILLENS,R.:
Toxicity of chronic low level exposures to toluene diisocyanate in animals.
Am ind hyg ass J 26, 143-149 (1965)

122 - OETTEL, H.:
Gesundheitsschäden durch Kunststoffe.
Arch exp Path Pharm 232, 77-132 (1958)

123 - OETTEL, H.; HOFMANN, H.T.:
Über die biologische Wirkung von Kunststoffen, ihren Bausteinen und Zersetzungsprodukten.
Arbeitsmed Sozialmed Arbeitshyg 1, 101-112 (1966)

124 - PAISLEY, D.P.:
Isocyanate hazard from wire insulation: an old hazard in a new guise.
Brit J Ind Med 26, 79-81 (1969)

125 - PARKES, H.G.:
Isocyanates in industry: environmental control.
Proc Roy Soc Med 63, 368-372 (1970)

126 - PAULINI, K.; BENEKE, G.; KOERNER, B.; ENDERS, R.:
The relationship between the latent period and animal age in the development of foreign body sarcomas.
Beitr path Anat 154, 161-169 (1975)

127 - PEPYS, J.; PICKERING, C.A.; BRESLIN, A.B.; TERRY, D.J.:
Asthma due to inhaled chemical agents - toluene di-isocyanate.
Clinical Allerg 2, 225-236 (1972)

128 - PESCHEL, H.:
Hautveränderungen durch Isocyanate (Desmodur).
Derm Ms 156, 691-697 (1970)

129 - PETAJAN, J.H.; VOORHEES, K.J.; PACKHAM, S.C.; BALDWIN, R.C.; EINHORN, I.N.; GRUNNET, M.L.; DINGER, B.G.; BIRKY, M.M.:
Extreme toxicity from combustion products of a fire - retarded polyurethane foam.
Sci 187, 742-744 (1975)

130 - PETERS, J.M.; MURPHY, R.L.H.; PAGNOTTO, L.D.; VAN GANSE, W.F.:
Acute respiratory effects in workers exposed to low levels of toluene diisocyanate (TDI).
Arch envir Hlth 16, 642-647 (1968)

131 - PETERS, J.M.; MURPHY, R.L.H.; PAGNOTTO, L.D.; VAN GANSE, W.F.:
Respiratory effects in workers exposed to low concentrations of toluene diisocyanate.
Arch envir Hlth 18, 343-345 (1969)

132 - PETERS, J.M.; MURPHY, R.L.H.; FERRIS, B.G.:
Ventilatory function in workers exposed to low levels of toluene diisocyanate : a six-month follow-up.
Brit J Ind Med 26, 115-120 (1969)

133 - PETERS, J.M.; MEAD, J.; VAN GANSE, W.F.:
A simple flow-volume device for measuring ventilatory function in the field. Results on workers exposed to low levels of toluene diisocyanate.
Am Rev Resp Dis 99, 617-622 (1969)

134 - PETERS, J.M.:
Cumulative pulmonary effects in workers exposed to toluene diisocyanate.
Proc Roy Soc Med 63, 372-375 (1970)

135 - PETERS, J.M.; MURPHY, R.L.H.:
Pulmonary toxicity of isocyanates.
Ann Int Med 73, 654-655 (1970)

136 - PETERS, J.M.; MURPHY, R.L.H.; PAGNOTTO, L.D.; WHITTENBERGER, J.L.:
Respiratory impairment in workers exposed to "safe" levels of toluene diisocyanate (TDI).
Arch envir Hlth 20, 364-367 (1970)

137 - PETERS, J.M.; MURPHY, R.L.H.:
Hazards to health : Do it yourself polyurethane foam.
Am Rev Resp Dis 104, 432-433 (1971)

138 - PETERS, J.M.:
The relationship of acute pulmonary effects of organic materials to chronic pulmonary effects.
Ann NY Ac Sci 221, 44-49 (1974)

139 - PETERSON, J.E.; COPELAND, R.A.; HOYLE, H.R.:
Health hazards of spraying urethane foam out-of-doors.
Am ind hyg ass J 23, 345-352 (1962)

140 - PIPER, R.:
The hazards of painting and varnishing 1965.
Brit J Ind Med 22, 247-260 (1965)

141 - PIPER, R.:
Paints and painted surfaces.
Ann Occ Hyg 15, 111-116 (1972)

142 - Polyurethan - Schaumstoffe und - Gießmassen.
Ein Fachbuch der VOSSCHEMIE, Uetersen, 1975, S. 22-24

143 - POWELL, C.H.; ROSE, V.E.:
Engineering management of new applications of isocyanates.
J occup Med 11, 132-135 (1969)

144 - PROVOOST, R.A.:
La toxicologie des isocyanates.
Thèse de licence de médecine du travail, Bruxelles, Université libre de Bruxelles, Faculté de médecine, Ecole de santé publique, 1968

145 - QUOOSS, H.:
Gesundheitsgefahren in der Kunststoffindustrie; in: Arbeitsmedizin - Abhandlungen über Berufskrankheiten und deren Verhütung. Hrsg.: E.W. Baader, M. Bauer, E. Holstein. Heft 32, 56-61 (1959)

146 - RAKOW, A.B.; BAIER, E.J.:
Exposures to toluene diisocyanate (TDI) in polyurethane foam plants.
Hlth Servs Ment Hlth Adm Hlth Rep 86, 663-666 (1971)

147 - REINL, W.:
Über Erkrankungen bei der Verarbeitung von Kunststoffen auf der Basis der Polyurethane.
Zbl A Med 3, 103-107 (1953)

148 - RIGDON, R.H.:
Hemolysis associated with plastics - a histopathologic study with polyurethane.
J biomed Mater Res 4, 57-71 (1970)

149 - RIGDON, R.H.:
Local reaction to polyurethane - a comparative study in the mouse, rat, and rabbit.
J biomed Mater Res 7, 79-93 (1973)

150 - RIGDON, R.H.:
Plastics and inflammation : An in vivo study.
J biomed Mater Res 8, 97-117 (1974)

151 - RIVASSEAU, J.:
Asthmes chimiques professionels, incidence statistique et procédés diagnostiques.
Cah Méd inter Prof 14, 53/54, 85-90 (1974)

152 - ROBINSON, D.R.:
Atmospheric determination of toluene diisocyanate.
Am ind hyg ass J 23, 228-230 (1962)

153 - ROUBAL, J.:
Polyurethanes : Toxicological and hygienic problems.
Prac Lek 13, 444-449 (1961)

154 - RUTGERS, V.H.:
Beobachtung von Arbeitern, die 2,4-TDI ausgesetzt sind.
Ned Ts Geneesk 106, 1726-1729 (1962)

155 - RYE, W.A.:
Human responses to isocyanate exposure.
J occup Med 15, 306-307 (1973)

156 - RYZKOVA, M.M.; MILKOV, L.E.; ZERCALEVA, V.I.:
Berufskrankheiten in der chemischen Industrie.
Medicina, Moskau, 1965, S. 115

157 - SALVATORE, J.E.; GILMER, W.S.; KASHGARIAN, M.; BARBEE, W.R.:
An experimental study of the influence of pore size of implanted polyurethane sponges upon subsequent tissue formation.
Surg Gyn Obstet 112, 463-468 (1961)

158 - SANDS, F.W.; BOFFARD, G.; JAMES, K.E.; LUNDY, W.:
Engineering and medical control of exposures in polyurethane foam manufacturing.
Am ind hyg ass qu 18, 331-334 (1957)

159 - SEEMANN, J.; WÖLCKE, U.:
Gefahren bei der Hitzezersetzung von Polyurethanlacken und deren polyfunktionellen Härtern.
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Unfallforschung, Dortmund, Forschungsbericht Nr. 152, 1975

160 - SEIDEL, H.; POHLE, H.:
Zur Schädigung der Atmungsorgane durch Desmodur.
Tuberk Arzt 14, 675-686 (1960)

161 - SHERMAN, R.T.; LYONS, H.:
The biological fate of implanted rigid polyurethane foam.
J surg Res 9, 3, 167-171 (1969)

162 - SILVER, H.M.:
Toluene diisocyanate asthma.
Arch int Med 112, 155-158 (1956)

163 - SKONIECZNY, R.F.:
A field and laboratory evaluation of the Ranta and Marcali methods for toluene diisocyanate.
Am ind hyg ass J 24, 17-22 (1963)

164 - SMITH, R.R.; ARONS, M.S.; SABESIN, S.M.:
Experimental studies with etheron sponge; effect of implantation in tumor - bearing animals.
Plast reconstr Surg 28, 72-80 (1961)

165 - STAQUET, M.; DURIEU, H.; VAN GEEL, P.; DEMANET, J.C.:
Un cas d'intoxication au toluene diisocyanate.
Arch Belg Med soc 25, 449-454 (1967)

166 - STEVENS, M.A.; PALMER, R.:
The effect of toluene diisocyanate on certain laboratory animals.
Proc Roy Soc Med 63, 380-382 (1970)

167 - STRAYER, S.C.:
Safe use and safe handling of organic isocyanates.
AMA Arch ind Hlth 19, 351-353 (1959)

168 - STREPNICZKA, H.E.:
Flame retarded polyurethane foams.
Technical Director, International Division, Michigan Chemical Corporation, Chicago, Illinois 60 011 (1974)

169 - SWEET, L.C.:
Toluene diisocyanate asthma.
Univ Mich med Center J 34, 27-29 (1968)

170 - SWENSON, A.; HOLMQUIST, C.E.; LUNDGREN, K.D.:
Injury to the respiratory tract by isocyanates used in making laquers.
Brit J Ind Med 12, 50-53 (1955)

171 - SYMANSKI, H.:
Neuzeitliche Industriegifte.
Therap Wo 9, 387-391 (1959)

172 - SCHEEL, L.D.; KILLENS, R.; JOSEPHSON, A.:
Immunochemical aspects of toluene diisocyanate (TDI) toxicity.
Am ind hyg ass J 25, 179-184 (1964)

173 - SCHMIDT, P.:
Gefährdung bei der Herstellung und Anwendung von Polyurethanen.
Arbeitshygienische Information Bauwesen 5 (Sonderheft), 89-95 (1969)

174 - SCHMITT, W.; BENEKE, G.:
Das Bindegewebswachstum in subkutan implantierten Kunststoffschwämmchen bei der Ratte.
Virchow's Arch Abt.B Zellpathologie 9, 218-234 (1971)

175 - SCHÜRMANN, D.:
Gesundheitsschäden durch neuartige Lacke und Schaumstoffe.
D med Ws 80, 1161-1163 (1955)

176 - SCHULZ, K.H.:
Antwort auf Anfrage : Sind Hautempfindlichkeiten (Ausschläge) durch Zyanverbindungen bekanntgeworden?
Berufs Derm 6, 303-304 (1958)

177 - SCHULZE, E.; MOCH, G.:
Gesundheitliche Schädigungen des Verkehrsschaffenden bei der industriellen Verarbeitung von Kunststoffen.
Verk Med 21, 58-76 (1974)

178 - SCHUR, E.:
Schädigung durch Desmodur - Lacke. Reizgas oder Allergie.
Med Klin 54, 168-170 (1959)

179 - Schutzmaßnahmen bei der Verarbeitung von DD - Lakken.
Arb Sch 13, 63-65 (1957)

180 - TANSER, A.R.; BOURKER, M.P.; BLANDFORD, A.G.:
Isocyanate asthma : Respiratory symptoms caused by diphenylmethane - diisocyanate.
Thor 28, 596-600 (1973)

181 - TAYLOR, G.:
Immune responses of tolylene diisocyanate exposure in man.
Proc Roy Soc Med 63, 379-380 (1970)

182 - THOMAS, H.V.; STANLEY, R.L.; TWISS, S.; MUELLER, P.K.:
Sputum histamine and inhalation toxicity.
Environ Lett 3, I, 33-52 (1972)

183 - THOMPSON, G.E.; SCHEEL, L.D.:
Alteration of lung pathology from diisocyanate by glycemic or sensitizing agents.
Arch envir Hlth 16, 363-370 (1968)

184 - TOLOT, F.; BRESSOU, J.R.; DHERS, V.; BEAUPERE, A.:
Manifestations pharyngées récidivantes d'origine allergique probable; rôle de la mousse de polyuréthane.
Arch Mal prof 22, 147-148 (1961)

185 - TRENCHARD, H.J.; HARRIS, W.C.:
An outbreak of respiratory symptoms caused by toluene diisocyanate.
Lanc I, 404-406 (1963)

186 - TRUFFERT, L.:
Aspects toxicologiques de l'industrie des matières plastiques.
Arch Mal prof 20, 43-50 (1959)

187 - VEB Synthesewerk Schwarzheide (DDR):
Polyurethane - Arbeitshygienische Information (1974)

188 - VENETSKAJA, F.V.:
Diagnosis of diseases of the airways under the conditions of polyurethane foam manufacture.
Vrac Delo 12, 118-120 (1973)

189 - Verordnung zur Änderung der Siebenten Berufskrankheiten - Verordnung.
Bundesgesetzblatt, Jahrgang 1976, Teil I, Dezember 1976

190 - WAGNER, R.; ZERLETT, G.:
Berufskrankheiten der Siebenten Berufskrankheiten - Verordnung (BKV)
Verlag Kohlhammer, Köln, 1973, S. 165-166

191 - WALPOLE, A.L.; WILLIAMS, M.C.:
Toxicity of some cross - linking agents.
J Oil Col Chem Ass 42, 694-705 (1959)

192 - WALWORTH, H.T.; VIRCHOW, W.E.:
Industrial hygiene experiences with toluene diisocyanate.
Am ind hyg ass J 20, 205-210 (1959)

193 - WEGMAN, D.H.; PAGNOTTO, L.D.; FINE, L.J.; PETERS, J.M.:
A dose - response relationship in TDI workers.
J occup Med 16, 258-260 (1974)

194 - WENDE, E.:
Arbeitsmedizinische und klinische Erfahrungen über Berufskrankheiten nach den Berichten der Staatlichen Gewerbeärzte der Bundesrepublik Deutschland für die Jahre 1955 - 1962.
Herausgegeben vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung.
MZ - Druck, Regensburg, 1969, S. 235-237

195 - WILDE, D.G.:
Polyurethanschaum - eine Brandgefahr im Bergbau.
Coll Guard 216, 587-590 (1968)

196 - WILEY, A.M.:
Tissue responses to polyurethane foam.
Can J Surg 5, 97-100 (1962)

197 - WILLIAMSON, K.S.:
Studies of diisocyanate workers.
Trans Ass industr Med Off 14, 81-88 (1964)

198 - WILLIAMSON, K.S.:
Studies of diisocyanate workers.
Trans Ass industr Med Off 15, 29-35 (1965)

199 - WILSON, R.H.; WILSON, G.L.:
Toxicology of diisocyanates.
J occup Med 1, 448-450 (1959)

200 - WODNIANSKY, P.:
Hautschäden bei der Erzeugung von Polyurethan - Kunststoffen.
Berufs Derm 15, 81-92 (1967)

201 - WOODBURY, J.W.:
Asthmatic syndrome following exposure to toluene diisocyanate.
Ind Med Surg 25, 540-543 (1956)

202 - WOOLRICH, P.F.; RYE, W.A.:
Urethanes. Engineering, medical control and toxicologic considerations.
J occup Med 11, 184-190 (1969)

203 - WOOLRICH, P.F.:
Chemical structure of polyurethane foam.
J occup Med 12, 529 (1970)

204 - WULF, H.:
Das Neueste : Polyurethan - Lacke.
Industrie - Lackier - Betrieb 20, 147-150 (1952)

205 - YAMAMOTO, K.; YAMAMOTO, Y.:
Toxicity of gases released by polyurethane foams subjected to sufficiently high temperature.
Jap J leg Med 25, 303-314 (1971)

206 - ZAPP, J.A.:
Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production.
AMA Arch ind Hlth 15, 324-330 (1957)

207 - ZAPP, J.A.:
Diisocyanates : Toxicology.
AMA Arch ind Hlth 19, 350 (1959)

208 - ZAPP, J.A.:
Toxic and health effects of plastics and resins.
Arch envir Hlth 4, 335-346 (1962)

Lebenslauf

Am 18. Februar 1953 wurde ich, Ingrid Fink, als Tochter des Textilvertreters Willy Fink und seiner Frau Annelise Fink, geb. Hering, in Reutlingen geboren.

Im Frühjahr 1959 trat ich in die Hermann-Kurz-Schule in Reutlingen ein und wechselte nach vier Schuljahren im Frühjahr 1963 in das Isolde-Kurz-Gymnasium in Reutlingen über, wo ich im Juli 1971 meine Schulausbildung mit dem Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1971/1972 war ich an der Pädagogischen Hochschule in Reutlingen eingeschrieben.

Im Sommersemester 1972 begann ich das Studium der Medizin in Tübingen, wo ich nach zwei Semestern am 22. März 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Nach fünf Semestern bestand ich am 5. September 1974 die ärztliche Vorprüfung.

Auch das klinische Studium erfolgte an der Universität Tübingen. Das Staatsexamen wurde bestanden am 30. April 1979.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321